

**Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Patientinnen  
mit Anorexia nervosa**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-  
Universität Jena

von Johanna Maria Niederschweiberer  
geboren am 28.10.1992 in München

#### **Gutachter**

- 1. Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Jena**
- 2. Prof. Dr. med. Florian Zepf, Jena**
- 3. Priv.-Doz. Dr. David Zilles-Wegner, Göttingen**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.03.2020**

## Abkürzungsverzeichnis

Ag/AgCl-Elektrode	Silber/Silberchlorid-Elektrode
ANOVA	univariate Analyse
ANS	autonomes Nervensystem
BDI	Becks Depressions Inventar
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BPM	<i>beats per minute</i>
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases</i> , 4. Version
EDA	elektrodermale Aktivität
EDI	Eating Disorder Inventory
EKG	Elektrokardiogramm
EPHX-2	Epoxidhydrolase 2
FLIR E60	Forward Looking Infrared 60
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
GSR	<i>galvanic skin response</i>
HDL-C	<i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
5-HT	5-Hydroxytryptamin/ Serotonin-Rezeptor
(m)HR	<i>(mean) heart rate</i>
HF (n)	<i>high frequency (normalized units)</i>
HRV	Herzratenvariabilität
IBI	<i>inter beat interval calculation</i>
ICD-10	<i>International Classification of Disease</i>
IGF-1	<i>insulin like growth factor 1</i>
IQ	Intelligenzquotient
LDF	<i>laser doppler flowmetry</i>
LDL-C	<i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
LF (n)	<i>low frequency (normalized units)</i>
MANOVA	multivariate Analyse
Mm.	Musculi
n	Anzahl

N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NIBP	<i>non invasive blood pressure monitoring system</i>
Nn.	Nervi
NN-Intervall	Normal-zu-Normal-Intervall
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PPG	Photoplethysmographie
QT-Zeit	Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG
RMSSD	<i>root mean squared of successive differences</i>
RSA	respiratorische Sinusarrhythmie
RSP	<i>respiration pneumogram amplifier module</i>
SARs	<i>slowly adapting pulmonary stretch receptors</i>
SCL	<i>skin conductance level</i>
SCR	<i>skin conductance response</i>
SDNN	<i>standard deviation of Normal-to-Normal-Intervals</i>
SKT	<i>skin temperature amplifier module</i>
(f)T3	(freies) Trijodthyronin
(f)T4	(freies) Thyroxin
T <sub>insp</sub>	Inspirationszeit
T <sub>exp</sub>	Expirationszeit
T <sub>insp</sub> /T <sub>exp</sub>	Ratio zwischen Inspirations- und Expirationszeit
T-Score	Standardabweichung von der Knochendichte gesunder 30-Jähriger
Vgl.	Vergleich
VLF	<i>very low frequency</i>
WHO	<i>world health organization</i>

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Inhaltsverzeichnis .....	III
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung.....	3
1.1    Einführung zum Thema .....	3
1.2 Anorexia nervosa .....	4
1.2.1 Geschichte .....	4
1.2.2 Epidemiologie .....	6
1.2.3 Ätiologie und pathogenetische Konzepte .....	6
1.2.4 Symptomatologie.....	10
1.2.4.1 Klinische Einteilung der Anorexia nervosa und Diagnosestellung .....	10
1.2.4.2 Somatische Befunde und Folgeschäden .....	13
1.2.4.3 Körpertemperatur bei Anorexie-Patientinnen .....	15
1.2.5 Refeeding-Syndrom.....	17
1.2.6 Komorbiditäten .....	17
1.2.7 Therapie .....	19
1.2.8 Verlauf und Prognose.....	23
1.2.9 Anorexia athletica .....	25
1.3 Das autonome Nervensystem.....	26
1.3.1 Anatomische Grundlagen .....	26
1.3.2 Funktionelle Grundlagen .....	28
1.3.3 Autonomer Reflexbogen.....	29
1.3.4 Katecholamine.....	30
1.4 Elektrodermale Aktivität .....	31
1.5 Respiratorisches System und dessen Regulation.....	32
2 Ziele der Arbeit .....	34
3 Material und Methoden .....	35
3.1 Studienteilnehmerinnen .....	35

3.1.1 Patientinnen mit Anorexia nervosa .....	35
3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe.....	36
3.1.3 Ausschlusskriterien.....	37
3.2 Ablauf der Untersuchung .....	38
3.3 Beschreibung der Untersuchungsgeräte.....	40
3.3.1 Untersuchung mit dem Biopac und iView-System .....	40
3.3.2 Psychometrische Testverfahren .....	42
3.3.2.1 Eating Disorder Inventory (EDI).....	42
3.3.2.2 Becks-Depressions-Inventar (BDI) .....	44
3.3.3 Untersuchung mit der Wärmebildkamera .....	46
3.4 Beschreibung der Analysemethoden .....	46
3.4.1 Temperatur.....	48
3. 4. 2 Herzratenvariabilität.....	48
3.4.2.1 Zeitdomäne und Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität.....	49
3.4.2.2 Nichtlineare Analyse der Herzratenvariabilität .....	50
3.4.3 Baroreflexsensitivität .....	51
3.4.4 Katecholaminwerte .....	51
3.4.5 Hautleitfähigkeit.....	51
3.4.6 Pupillenweite .....	51
3.4.7 Atemmanöver .....	52
3.5 Statistik .....	52
4 Ergebnisse.....	53
4.1 Temperatur .....	56
4.2 Kardiale Parameter .....	58
4.2.1 Herzfrequenz.....	58
4.2.2 Herzratenvariabilität.....	59
4.3 Expirationszeit.....	60
4.4 Hautleitniveau .....	61
4.5 Katecholaminkonzentration .....	62
4.6 Korrelationen.....	63
4.6.1 Hautleitfähigkeit und Expirationsdauer .....	63
4.6.2 Alter und Herzratenvariabilität .....	63

4.6.3 BMI und Herzratenvariabilität .....	64
4.6.4 Psychometrie.....	65
4.7 Veränderungen der autonomen Parameter durch Atemmanöver .....	66
4.7.1 Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe .....	66
4.7.2 Veränderung der Herzrate .....	67
4.7.3 Veränderung der sdNN.....	68
4.7.4 Veränderung der RMSSD.....	69
4.7.5 Veränderung der Baroreflexsensitivität.....	70
5 Diskussion .....	71
5.1 Veränderung der Hauttemperatur .....	72
5.2 Veränderungen der kardialen Parameter .....	72
5.3 Verlängerung der Expirationszeit .....	75
5.4 Unterschiede des Hautleitniveaus.....	76
5.5 Veränderung der Katecholaminkonzentration .....	77
5.6 Korrelationen.....	79
5.6.1 Hautleitfähigkeit und Expirationsdauer .....	79
5.6.2 Alter und Herzratenvariabilität .....	80
5.6.3 BMI und Herzratenvariabilität .....	80
5.6.4 Psychometrie und Komorbiditäten.....	81
5.7 Veränderungen unter dem Atemmanöver .....	82
5.8 Vergleich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen .....	83
5.9 Limitationen.....	84
5.10 Ausblick.....	85
6 Schlussfolgerungen .....	87
7 Literaturverzeichnis .....	89
8 Anhang .....	106
Danksagung.....	111
Ehrenwörtliche Erklärung .....	112

## Zusammenfassung

Die Anorexia nervosa gilt als die psychiatrische Erkrankung mit der höchsten Mortalität. Da dies mitunter an kardialen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen oder lebensbedrohlichen Blutdruckabfällen liegt, soll diese Arbeit die Ursachen hierfür genauer untersuchen und damit Angriffspunkte für neue Therapieansätze liefern.

Dass bei magersüchtigen Patientinnen Veränderungen im autonomen Nervensystem vorliegen, ist bereits aus einigen Studien bekannt. Obwohl die meisten Arbeiten zu dem Ergebnis kamen, dass bei Anorexie-Patientinnen eine Überaktivität des Vagotonus mit Reduktion des Sympathotonus vorliegt, wurde in einigen anderen eine autonome Dysbalance im Sinne einer Dominanz des Sympathikus festgestellt. In dieser sowie in einigen weiteren Arbeiten wurde bereits festgestellt, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa eine erniedrigte Hauttemperatur aufweisen. Eine Zentralisation durch eine Erhöhung des Sympathotonus wäre ein möglicher Erklärungsansatz. Durch Messung weiterer sympathischer sowie parasympathisch beeinflusster Parameter ist das Ziel der Arbeit zu erfassen, ob die verringerte Hauttemperatur tatsächlich durch einen gesteigerten Sympathotonus verursacht wird. Zur Erfassung verschiedener vegetativer Parameter diente das Biopac-System. Um die Adaptierbarkeit des autonomen Nervensystems einzuschätzen, wurde zudem mithilfe eines langsamen Atemmanövers eine vagale Stimulation durchgeführt. Als besonders aussagekräftiger Parameter zur Beurteilung des autonomen Zustands gilt die größtenteils vagal beeinflusste Herzfrequenzvariabilität. Die Hautleitfähigkeit ist als rein sympathisch gesteuerter Wert von großer Bedeutung zur Einschätzung des Sympathotonus.

Wir konnten in unserer Studie vorherige Untersuchungen bestätigen, welche eine Erhöhung des Vagotonus konstatierten. Hinweise hierfür waren eine signifikante Verminderung der Herzfrequenz, die Steigerung der Herzfrequenzvariabilität und eine Veränderung im Atemmuster im Sinne einer verlängerten Expiration. Durch die Erniedrigung des tonischen Hautleitniveaus konnten Rückschlüsse auf eine Reduktion des Sympathotonus gezogen werden. Hierdurch lässt sich schlussfolgern, dass die erniedrigte periphere Temperatur bei den Anorexie-Patientinnen nicht durch einen erhöhten Sympathotonus, sondern durch andere Mechanismen bedingt sein muss. Zur weiteren Erfassung des vegetativen Levels haben wir bei einigen Studienteilnehmerinnen die Konzentration an Katecholaminen im peripheren Blut



bestimmt, wobei wir eine Erhöhung von Noradrenalin bei Reduktion von Adrenalin feststellten. Diese Ergebnisse scheinen zunächst widersprüchlich. Wenn man aber bedenkt, dass laut aktuellen Studien das zentrale sympathisch modulierte Noradrenalin und das adrenomedullär gebildete Adrenalin nicht im Sinne eines geschlossenen Systems interagieren, sind die Veränderungen im Sinne eines zentralen Noradrenalin-Überangebots bei Störungen der peripheren vegetativen Reaktionsfähigkeit zu interpretieren. Dies bestätigt auch die These, dass bei Anorexie-Patientinnen eine Noradrenalin-Dysregulation vorliegt.

Zudem fanden wir, im Einklang mit vorherigen Studien, positive Zusammenhänge zwischen steigendem Alter und der sympathischen Aktivität, niedrigem BMI und Sympthotonus sowie Ergebnissen in den psychometrischen Tests und Anzahl der Komorbiditäten. Eine Steigerung der Hautleitfähigkeit bei längerer Expirationsdauer weist auf eine Erhöhung des Sympthotonus bei gesteigertem Vagotonus hin und lässt vermuten, dass die parasympathischen und sympathischen Anteile des autonomen Nervensystems nicht immer gegenläufig, sondern auch synchron aktiv sein können. Weiterhin wurden die Veränderungen der vegetativen Parameter unter vagaler Stimulation genauer untersucht. Hierbei fand sich in der Patientengruppe eine geringere vagale Stimulierbarkeit. Einige Werte waren während des Atemmanövers sogar zu sympathischen Werten hin verschoben. Dies interpretierten wir im Sinne einer sympathischen Gegenregulation bei ohnehin schon stark erhöhtem Vagotonus zur Verhinderung gefährlicher Entgleisungen von kardiovaskulären autonomen Parametern. Wie bereits einige frühere Studien aufzeigten, haben wir zudem eine starke Assoziation der Anorexie mit depressiven Erkrankungen feststellen können.

In Einklang mit den Resultaten der meisten früheren Arbeiten führten unsere Auswertungen also zu dem Ergebnis, dass bei der Anorexia nervosa eine Veränderung des sympathovagalen Gleichgewichts im Sinne einer Dominanz des Parasympathikus bei Reduktion der peripheren sympathischen Antwort vorliegt. Die vagale Adaptationsfähigkeit scheint stark eingeschränkt und teilweise sogar durch sympathische Gegensteuerung aufgehoben zu sein. Da diese autonome Imbalance lebensbedrohlich sein kann, sollten bei der Behandlung der Anorexia nervosa die Überwachung vegetativer und dabei besonders kardialer Parameter durchgeführt werden und gegebenenfalls eine therapeutische Intervention erfolgen.

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung zum Thema

Die Anorexia nervosa ist zwar eine der am längsten bekannten psychiatrischen Erkrankungen, dennoch gibt es immer noch und trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten noch großes wissenschaftliches Potential, insbesondere was evidenzbasierte Therapien betrifft. Sie stellt nach wie vor die psychiatrische Erkrankung mit der höchsten Mortalität dar, wobei diese nicht zuletzt auf Herz-Rhythmus-Störungen zurückzuführen ist. Diese werden erheblich durch Veränderungen der autonomen Balance beeinflusst (Casiero und Frishman 2006, Mazurak et al. 2011, Herzog et al. 2006). Wegen ihrer oftmals unterschätzten Gefährlichkeit, aber auch aufgrund noch großer Forschungslücken in diesem Themenbereich, wollen wir in dieser Arbeit die Auswirkungen der Magersucht auf den Körper und die damit verbundenen Komplikationen näher beleuchten.

Bei verschiedenen psychischen Erkrankungen kommt es zu Veränderungen der Aktivität des vegetativen Nervensystems. So geht man davon aus, dass die Schizophrenie durch einen verminderten Vagotonus bei sympathischer Dominanz gekennzeichnet ist (Montaquila et al. 2015). Bei der Depression liegt zwar eine Veränderung des autonomen Gleichgewichts vor, die zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führt, allerdings ist diese nicht klar in Richtung des Sympathikus oder Parasympathikus verschoben (Schumann et al. 2017). Zur Anorexia nervosa gibt es ebenfalls unterschiedliche Hypothesen.

In den meisten Arbeiten wurde bei magersüchtigen Patientinnen ein autonomes Ungleichgewicht festgestellt. Dabei konnte in einem Großteil der Studien eine erhöhte parasympathische Aktivität bei verminderter sympathischer Aktivität nachgewiesen werden. Teilweise wurde allerdings eine sympathische Dominanz festgestellt. Wieder andere Studien berichteten über keine autonomen Unterschiede bei Anorexie-Patientinnen (Mazurak et al. 2011).

Sinn einer Erhöhung der vagalen Aktivität könnte unter anderem eine Herunterregulation des Energieverbrauchs bei anorektischen Patientinnen aufgrund ihres stark verminderten Körpergewichts sein, damit ein längeres Überleben erzielt

werden kann. Ausdruck dieser parasympathischen Überaktivität ist dann beispielsweise eine Erniedrigung der Herzfrequenz, eine Erhöhung der Herzfrequenzvariabilität oder eine Verengung der Pupillen.

Für eine sympathische Dominanz würde zum Beispiel die Zentralisation durch Senkung der peripheren Durchblutung mit Abkühlung der Akren bei anorektischen Patientinnen im Vergleich zu Normalgewichtigen sprechen und könnte im Sinne einer sympathischen Reaktion auf den lebensbedrohlichen Gewichtsverlust interpretiert werden. Der Körper versucht so, die noch vorhandenen Energiereserven auf die lebensnotwendigen Organe umzuverteilen.

Aufgrund dieser unklaren und teils widersprüchlichen Ergebnisse soll in dieser Arbeit die autonome Aktivität bei Patientinnen mit Anorexia nervosa genauer untersucht werden. Da bei magersüchtigen Patientinnen die Hauttemperatur verringert ist, stellt sich also hier die Frage, ob dies durch einen erhöhten Sympthotonus oder durch andere Mechanismen verursacht wird. Um die Temperaturunterschiede zu untersuchen, möchten wir eine Studie miteinbeziehen, in welcher die Hauttemperatur mittels Wärmebildkamera untersucht wurde, und die dort gemessenen Temperaturunterschiede zwischen Anorexie-Patientinnen und Kontrollpersonen mit unseren vergleichen. In einer klinisch-experimentellen Studie das autonome Nervensystem bei Magersüchtigen sowie größen- und altersgematchten Kontrollpersonen im Ruhezustand und unter einem vagalen Atemmanöver soll die autonome Dysbalance der Patientinnen mit Anorexia nervosa untersucht werden. Hierbei wurden verschiedene Parameter erhoben, welche jeweils allein Ausdruck der parasympathischen bzw. sympathischen oder allgemein der autonomen Aktivität sind. Zudem wurde bei einigen Studienteilnehmerinnen die Katecholaminkonzentration im Blut bestimmt. Auch psychopathologische Unterschiede sowie demografische Daten wurden mithilfe von verschiedenen Fragebögen erfasst.

## **1.2 Anorexia nervosa**

### **1.2.1 Geschichte**

Zwar steigt das Durchschnittsgewicht der Menschen in den westlichen Ländern kontinuierlich und damit einhergehend auch Folgeerkrankungen der Adipositas, das Schönheitsideal andererseits tendiert seit etwa hundert Jahren immer mehr zu einem

schlanken weiblichen Körper. Gerade bei Models, aber auch bei Spitzensportlerinnen, beispielsweise in Turnen und Eiskunstlauf, findet man besonders häufig partielle Essstörungssymptome (Herzog et al. 2006). Hier stellt sich die Frage, ob die Anorexie ein Phänomen der Neuzeit ist oder das Krankheitsbild schon früher existierte.

Bereits in mittelalterlicher Literatur findet man Hinweise auf Störungen des Essverhaltens. Es finden sich beispielsweise Berichte über Prinzessin Margaret von Ungarn, die im 13. Jahrhundert lebte und sich mit 28 Jahren zu Tode hungerte, nachdem ihr Vater sie zwangsverheiraten wollte (Bemporad 1996). Das darf jedoch keinesfalls mit der Anorexia nervosa gleichgesetzt werden, welche neben dem massiven Untergewicht noch weitere Kriterien beinhaltet.

Erste detailliertere Beschreibungen der Anorexia nervosa stammen von dem englischen Arzt Richard Morton aus dem 16. Jahrhundert. Er beschrieb schon damals Krankheitssymptome wie Amenorrhoe, Abmagerung und eine ablehnende Haltung gegenüber einer Behandlung (Pearce 2004). Konkretere Beschreibungen der Anorexie gab es im Jahre 1873, als die beiden Ärzte Lasègue und Gull etwa zeitgleich die Magersucht als eigenständige Krankheitsentität darstellten. Sie werden als Erstbeschreiber der Anorexie angesehen. Der französische Arzt Lasègue nannte sie *anorexie hysterique*, wohingegen der Engländer Gull ihr schon damals den heutigen Namen *anorexia nervosa* gab. Beide wiesen darauf hin, dass der Magersucht psychische Ursachen zugrunde liegen und bei den Patientinnen eine mangelnde Krankheitseinsicht besteht (Herzog et al. 2006).

Anfang des 20. Jahrhunderts kam es allerdings durch den Hamburger Arzt Morris Simmonds zu einer Fehlentwicklung in der Diagnostik und Therapie der Magersucht. Er veröffentlichte 1914 ein Werk über die später als Simmondsche Krankheit bezeichnete endokrinologische Störung, die in ihrem Spätstadium Abmagerung zur Folge hat. Die Anorexia nervosa wurde bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Simmondschen Krankheit zusammengefasst und als rein endokrinologische Störung behandelt (Richardson 1939).

Durch Sheehan wurde diese Theorie jedoch wieder in Frage gestellt und die klassische Bedeutung der Anorexia nervosa wiederhergestellt (Emetz 1998).

In den 60er Jahren kam laut Habermas (Habermas 1989) durch Arbeiten von Selvini Palazzoli (Selvini-Palazzoli 1984) und Hilde Bruch (Bruch 1973) das wichtige Kriterium der Gewichtsphobie dazu. Diese beschreibt die Angst, trotz Untergewicht

übergewichtig zu sein oder zu werden und stellt noch heute ein diagnostisches Kriterium der Anorexia nervosa dar (ICD 10 Kriterien Kap. 1.2.4.1).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Ungefähr acht von 100000 Personen erkranken jährlich an Anorexia nervosa. Mit einer Inzidenzrate von 34,6 pro 100000 in dieser Altersgruppe betrifft sie vor allem zehn bis 19-jährige Frauen. Insgesamt sind bis zu zwölfmal so viele Frauen betroffen wie Männer. Die Punktprävalenz schwankt zwischen 0,3 und 1 %, wobei die Lebenszeitprävalenz bei ca. 2,2 % liegt. Bis etwa 1970 gab es einen starken Aufwärtstrend was die Häufigkeit der Anorexia nervosa anbelangt, seitdem scheint die Prävalenz stabil zu bleiben. Besonders häufig ist die Anorexia nervosa sowie andere Essstörungen unter Sportlern anzufinden (siehe Kap. 1.2.9). Nur eine Minderheit der Betroffenen befindet sich in medizinischer Behandlung (Currin et al. 2005, Hoek 2006, Keski-Rahkonen et al. 2007).

### **1.2.3 Ätiologie und pathogenetische Konzepte**

Die Anorexia nervosa lässt sich nicht auf eine spezifische Ursache zurückführen, sie ist multifaktorieller Genese. Risikofaktoren für die Entstehung der Magersucht sind folgende Merkmale: weibliches Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (nichtasiatisch), frühkindliche Ernährungs- und gastrointestinale Störungen, erhöhte Sorge um Gewicht und Figur, negative Selbsteinschätzung, sexueller Missbrauch und andere psychisch belastende Erfahrungen sowie allgemeinpsychiatrische Erkrankungen (Jacobi et al. 2004). Prädisponierende Faktoren lassen sich in vier Unterkategorien einteilen, auf welche ich im Folgenden näher eingehe.

Eine große Rolle bei der Entwicklung der Anorexia nervosa spielen biologische Einflüsse. Dazu zählen besonders genetische Faktoren, so zeigen Zwillingsstudien eine Heritabilität von 59-82 % (Klump et al. 2009). Für die Ausprägung der phänotypischen Merkmale der Anorexia nervosa sind wohl nicht einzelne Gene, sondern der kumulative Einfluss zahlreicher Gendefekte verantwortlich (Bulik et al. 2000).

Auch neurobiologische Veränderungen treten bei Anorexia-nervosa-Patientinnen auf, hier finden sich beispielsweise eine Reduktion der grauen Substanz, welche sich

allerdings nach Genesung wieder normalisiert (Bernardoni et al. 2016). Besonders die Astrozyten scheinen von der Reduktion betroffen zu sein, hierdurch sind die Lerndefizite und Therapieresistenz der Patientinnen zu erklären (Seitz et al. 2017).

Zudem spielen veränderte Serotoninspiegel eine Rolle. Hierbei liegt bei Patientinnen mit Anorexia nervosa eine Dysfunktion im Serotonin-System vor, welche mitunter verantwortlich für die Entstehung ist (Chen et al. 2015). Es gibt einige Hinweise darauf, dass eine veränderte Serotonin (5-HT) - Funktion des Gehirns zu Dysregulation von Appetit, Stimmung und Impulskontrolle bei der Anorexia nervosa beiträgt. Betroffene Personen versuchen teilweise durch Nahrungsrestriktion die Verfügbarkeit von Tryptophan zu modulieren, was jedoch zu Veränderungen der Monoamin-Funktionen und Steigerung der Dysphorie führen kann (Kaye 2008).

Bei magersüchtigen Patientinnen liegt weiterhin eine vermehrte frontale Aktivität vor, dies weist auf eine gesteigerte Kontrollfunktion hin (Boehm et al. 2017). Betroffene Patientinnen konditionieren darüber hinaus stärker auf Bestrafung als auf Belohnung, was ebenso in der Genese der Anorexie eine Rolle spielen kann (Bernardoni et al. 2018). Im Gegensatz zu den meisten anderen psychiatrischen Erkrankungen, bei dem eine niedrigere Intelligenz einen Risikofaktor darstellt, ist der IQ bei Anorexia-nervosa-Patientinnen überdurchschnittlich hoch (Schilder et al. 2017)

Gemäß der Noradrenalin-Dysregulationshypothese kommt es bei der Anorexia nervosa durch ein zentrales Überangebot an Noradrenalin zu erhöhten Angstlevels, Beeinträchtigungen der Neuroplastizität sowie regionaler zerebraler Hypoperfusion. Diese Minderdurchblutung kann durch die insuläre Dysfunktion zu Veränderungen der homunkulären Repräsentation und damit zu Körperbildverzerrungen führen. Dies prädisponiert die Patientinnen zu Diäten, welche durch Reduktion der Noradrenalin-Vorläufersubstanzen eine Reduktion des Angstlevels bedingen. Ein Refeeding führt hingegen zur weiteren Erhöhung der Konzentration an Noradrenalin und verstärkt die Angstlevel und zentralen Plastizitäts- und Regulationsstörungen der Patientinnen, wodurch sich ein Teufelskreis ergibt (Nunn et al. 2012). Die Konzentration an BDNF (brain-derived neurotrophic factor), welches einen gewichtsregulierenden sowie neuroplastischen Einfluss hat, ist laut einer Metaanalyse von 7 Studien bei Patientinnen mit Anorexia nervosa im Vergleich zu normalgewichtigen stark erniedrigt (Brandys et al. 2011). Hierbei scheint es Unterschiede zwischen den Subtypen der

Anorexia nervosa zu geben, bei dem Binge/ Purging-Typ ist die Konzentration höher als beim restriktiven Subtyp (Eddy et al. 2015).

Ernährungsphysiologische Faktoren, wie mütterliches Füttern nach externen Zeitgebern anstatt nach kindlichen Hungersignalen, gelten ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung einer Essstörung (Evans und Grange 1995). Auch ein später Zeitpunkt der Menarche kann als Prädiktor für das Auftreten einer Magersucht fungieren (Roze et al. 2007).

Aktuelle Studien legen einen Zusammenhang der Leptinkonzentration und der Anorexia nervosa nahe. Diese ist bei den Patientinnen erniedrigt, insbesondere beim Purging-Typ, und hat eine verminderte GnRH-Stimulation zur Folge. Damit ist es mitverantwortlich für den mögliche Hypogonadismus der Betroffenen (Singhal et al. 2014).

Zudem gibt es gravierende Unterschiede was die Cholesterinkonzentration im Blut anbelangt. Die HDL- und LDL-Konzentration im Serum ist im Vergleich zu Normalgewichtigen massiv erhöht. Die Ursachen hierfür werden diskutiert, eine erniedrigte Konzentration der Schilddrüsenhormone könnte zugrunde liegen (Ohwada et al. 2006). Bei Anorexie-Patientinnen werden Veränderungen in der Expression des EPHX-2, einem Gen, welches die Epoxidhydrolase-2, ein Enzym zur Regulation des Cholesterinstoffwechsels, verschlüsselt, festgestellt. Verminderte Cholesterinlevel gehen mit einer Reduktion der Serotoninaktivität und damit mit einer Häufung von Depressionen und Suizidalität einher. Es scheint bei den Magersüchtigen zu einer Fehlregulation im Cholesterinstoffwechsel zu kommen, bei dem durch Malnutrition eine Erhöhung der Cholesterinkonzentration im Blut auftritt, was eine verbesserte Stimmung zur Folge hat und die Aufrechterhaltung der Anorexie triggert (Scott-Van Zeeland et al. 2014).

Ein Forschungsschwerpunkt besteht momentan darin, den Zusammenhang zwischen einem bei Anorexia-nervosa-Patientinnen veränderten Mikrobiom und der Ätiologie herzustellen. Es kommt wohl bei den Betroffenen zu einer durchlässigeren Darmwand, was zu vermehrten Entzündungsreaktionen und Stress sowie verschlechterter Stimmung führen kann (Herpertz-Dahlmann et al. 2017).

Zudem sind soziokulturelle Faktoren mitverantwortlich für die Entstehung der Magersucht. Die höhere Prävalenz von Anorexia nervosa in westlichen Ländern liegt

mitunter an gesellschaftlichen Einflüssen wie dem schlanken Schönheitsideal. Durch die Globalisierung findet mittlerweile auch ein Ausbreiten in östlichere Länder statt (Nasser et al. 2001). Zum Einfluss des sozioökonomischen Status auf die Entstehung der Magersucht gibt es verschiedene Ergebnisse, bisherige Studien weisen eine höhere Prävalenz in höheren sozialen Schichten nach (Crisp et al. 1976), wobei neuere Studien ein vermehrtes Vorkommen in niedrigeren Schichten zeigen (Gibbons 2001). Dies legt eine u-förmige Prävalenzkurve nahe.

Eine weitere wichtige Gruppe von Risikofaktoren für die Genese einer Anorexia nervosa stellen familiäre Faktoren dar. Die Anorexia nervosa kommt mitunter in der Kindheit in Form von spezifischen Merkmalen, wie Vermeidungsverhalten, Perfektionismus und gestörter Flexibilität zum Ausdruck (Herpertz-Dahlmann et al. 2011). 1975 veröffentlichte Minuchin einen Artikel, in welchem er drei Faktoren beschreibt, die die Entstehung und Aufrechterhaltung der Anorexia nervosa fördern. Als ersten Faktor definiert er eine bestimmte Familienstruktur, die sich durch interpersonelle Verstrickungen, Strenge, Überfürsorglichkeit und Konfliktvermeidung auszeichnet. Außerdem beschreibt er ein Einbeziehen von Kindern in elterliche Konflikte und physiologische kindliche Vulnerabilität als förderlich für die Entstehung der Magersucht (Kog 1985).

Ob es zur Ausbildung einer Anorexia nervosa kommt, hängt nicht zuletzt von individuellen Faktoren ab (Strober und Humphrey 1987). Ein niedriges Selbstwertgefühl, Perfektionismus sowie Furcht vor dem Erwachsenwerden erhöhen die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Anorexie, wobei lediglich der verstärkte Perfektionismus für die Aufrechterhaltung der Krankheit Ausschlag gebend zu sein scheint (Holland et al. 2013). Betroffene Patientinnen zeichnen sich durch eine Vermeidung negativer Gefühle (Davies et al. 2013) und Verminderung der interozeptiven Wahrnehmung aus, die zu Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Hunger und Sättigungsgefühl führt (Fassino et al. 2004).

Prädisponierende Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Essstörung. Der Manifestationszeitpunkt hängt jedoch von auslösenden Faktoren ab. Hierzu werden Umstände gezählt wie beispielsweise kritische Lebensereignisse wie Trennungs- und Verlusterlebnisse, welche die Bewältigungsstrategien der Personen überfordern.



Aufrechterhaltende Faktoren tragen dazu bei, dass die Anorexia nervosa längerfristig bestehen bleibt. Hierzu zählen unter anderem gezügeltes Essverhalten mit Nahrungsdeprivation, defizitäres Coping-Verhalten, dysfunktionale Informationsverarbeitungsprozesse und Defizite in der Stressbewältigung (Legenbauer 2014).

### **1.2.4 Symptomatologie**

Dieses Kapitel soll die psychischen und somatischen Befunde bei Anorexia-nervosa-Patientinnen näher beleuchten.

#### **1.2.4.1 Klinische Einteilung der Anorexia nervosa und Diagnosestellung**

Im Folgenden führe ich die diagnostischen Kriterien der Anorexia nervosa gemäß ICD-10: F50.0 nach WHO 2005 auf (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Kriterien der Anorexia nervosa nach ICD-10: F50.0 (WHO 2005) und DSM-IV (307.1) modifiziert aus (Petermann und Reinecker 2005).

<b>Diagnosekriterien der Anorexia Nervosa</b>	
<b>ICD-10 (F50.0)</b>	<b>DSM-IV (307.1)</b>
1. Körpergewicht von mindestens 15 % unter dem erwarteten Gewicht oder $BMI \leq 17.5 \text{ kg/m}^2$	A. Weigerung, Minimum des für Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten (z.B. Gewichtsverlust führt dauerhaft zu Körpergewicht von weniger als 85 % des erwarteten Gewichts; oder Ausbleiben einer während der Wachstumsperiode zu erwartenden Gewichtszunahme führt zu Körpergewicht von weniger als 85 % des zu erwarteten Gewichts)

<p>2. Gewichtsverlust ist selbst herbei geführt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung hochkalorischer Speisen</li> <li>- selbstinduziertes Erbrechen</li> <li>- selbstinduziertes Abführen</li> <li>- übertriebene körperliche Aktivität</li> <li>- Gebrauch von Appetitzüglern und Diuretika</li> </ul>	<p>B. Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme oder davor, dick zu werden, trotz bestehenden Untergewichts</p>
<p>3. Körperschemastörung in Form massiver Angst, zu dick zu werden und sehr niedriger persönlicher Gewichtsschwelle</p>	<p>C. Störung in Wahrnehmung der eigenen Figur oder des Körpergewichts, übertriebener Einfluss des Körpergewichts oder der Figur auf Selbstbewertung, oder Leugnen des Schweregrades des gegenwärtigen geringen Körpergewichts</p>
<p>4. Endokrine Störung auf Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, die sich in Form einer Amenorrhoe (bei Frauen) bzw. Libido- und Potenzverlust (bei Männern) manifestiert</p>	<p>D. Bei postmenarchalen Frauen Vorliegen einer Amenorrhoe, d.h. Ausbleiben von mindestens drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen (Amenorrhoe wird auch dann angenommen, wenn bei einer Frau die Periode nur nach Verabreichung von Hormonen, z.B. Östrogen, eintritt)</p>
<p>5. Pubertäre Entwicklung ist bei Beginn der Erkrankung vor der Pubertät verzögert oder gehemmt</p>	

Der auffälligste Befund der Anorexia nervosa ist ein reduzierter bis kachektischer Ernährungszustand bei drastischem Gewichtsverlust. Dieser wird meist durch Einschränkung der Nahrungszufuhr, Erbrechen, exzessive körperliche Aktivität oder Einnahme von abführenden Substanzen erreicht. 31-80 % der Patientinnen weisen eine Hyperaktivität auf, welche negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg, den Schweregrad und die Rückfallquote hat (Achamrah et al. 2016, Herpertz et al. 2015).

Zudem liegt bei den Patientinnen meist eine Körperschemastörung vor, wobei sie den Gewichtsverlust selbst meistens nicht wahrnehmen und sich im Gegenteil, selbst im Zustand der Kachexie zu dick fühlen. Man beobachtet unter den Betroffenen häufig auch eine häufige Gewichtskontrolle beispielsweise in Form von vermehrtem Wiegen oder Erspüren der Knochen.

Als atypische Anorexia nervosa bezeichnet man das typische klinische Bild einer Anorexia nervosa bei Fehlen von ein oder mehreren Kernmerkmalen der Anorexia nervosa oder nur leichter Ausprägung aller Kernsymptome.

Man unterscheidet zwischen dem restriktiven Typus der Anorexia nervosa und dem Binge-/Purging-Typ. Der restriktive Typus wird auch als asketische Form bezeichnet und impliziert dadurch schon, dass hierbei allein durch Nahrungseinschränkung die Gewichtsabnahme erreicht wird. Beim Binge-/Purging-Typ, welcher auch als bulimische Form bezeichnet wird, kommen durch regelmäßige Essanfälle kompensatorische Maßnahmen wie selbstinduziertes Erbrechen oder Medikamentenmissbrauch hinzu.

Da die Anorexia nervosa die häufigste Ursache einer Mangelernährung in der westlichen Gesellschaft ist und meist psychologische Merkmale eindeutig vorhanden sind, ist sie größtenteils relativ einfach durch die klinischen Kriterien zu diagnostizieren. Besonders bei atypischen Anorexien ist die Differentialdiagnostik allerdings nicht zu vernachlässigen. Als Ursache für das Untergewicht müssen auch somatische Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Hierunter fallen unter anderem Tumorerkrankungen, endokrine Erkrankungen wie Diabetes oder eine Hyperthyreose und gastrointestinale Erkrankungen wie eine Mukoviszidose oder eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Auch infektiöse Erkrankungen wie eine Tuberkulose oder HIV können ursächlich sein. Nicht zuletzt sollten psychiatrische Erkrankungen wie eine Depression, Angst- und Zwangsstörungen, somatoforme Störungen, eine Schizophrenie sowie Drogen- und Substanzmissbrauch, welche oftmals auch als Komorbidität neben der Magersucht bestehen können, als Ursache für das Untergewicht erwogen werden (Herpertz et al. 2015).

Auch auf somatische Befunde und Folgeschäden der Anorexia nervosa muss bei Patientinnen geachtet werden. Diese werden im folgenden Kapitel näher beschrieben.

### **1.2.4.2 Somatische Befunde und Folgeschäden**

Starvationsbedingte Veränderungen können an allen Organen auftreten und verdeutlichen die dringende Notwendigkeit von regelmäßigen somatischen Verlaufsuntersuchungen bei essgestörten Patienten (Herpertz et al. 2015).

Mindestens ein Drittel der Todesfälle bei Anorexia nervosa, welche meistens in Form des plötzlichen Herztods auftreten, sind auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen (Di Cola et al. 2014). Durch ein vermindertes Energieangebot kann es zu Sinusbradykardie, Abnahme des Schlagvolumens und Blutdruckabfall sowie zur orthostatischen Hypotension bis hin zum Kollaps kommen. Besonders die Herzrhythmusstörungen, welche meistens im Sinne einer verlängerten QT-Zeit oder einer Bradykardie zum Ausdruck kommen, sind ein bedeutender Risikofaktor für die stark erhöhte Sterblichkeit (Casiero und Frishman 2006). Mitunter verantwortlich für diese Arrhythmien ist wahrscheinlich eine erhöhte Aktivität des Parasympathikus, wobei die vagale Aktivität mit Zunahme der Krankheitsdauer ab- und die sympathische Aktivität zunimmt (Nakai et al. 2015). Die Herzfrequenzvariabilität ist einigen Studien zufolge bei magersüchtigen Patientinnen als Ausdruck der vagalen Aktivität signifikant erhöht (Mazurak et al. 2011). Auch Elektrolytveränderungen, allen voran die Hypokaliämie, aber auch andere wie die Hypophosphatämie erhöhen das Risiko für das Auftreten von letalen Herzrhythmusstörungen (Casiero und Frishman 2006).

Weiterhin hat die Anorexia nervosa auf das Skelettsystem starke Auswirkungen. Bei chronischem Verlauf kommt es dabei zu vermindertem Knochenanbau und dadurch reduzierter Knochenmasse, die Rate an Osteopenie, also einer Knochenmasse von  $<-2.5$  bis  $-1$  Standardabweichungen unter dem T-Score, lag bei über 50 %, wobei eine Osteoporose ( $<-2.5$  Standardabweichungen unter dem T-Score) bei mehr als jedem fünften Betroffenen vorliegt, besonders an der lumbalen Wirbelsäule. Hierdurch ist die Frakturrate, besonders unter Leistungssportlern, massiv erhöht (Zipfel et al. 2001).

Unter Patientinnen mit Essstörungen kommen vermehrt gastrointestinale Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, vermehrtes Völlegefühl, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Aufstoßen oder Verstopfung vor, welche von mildem bis zu operationsbedürftigem Ausmaß reichen (Malczyk und Oswiecimska 2017).

Hautveränderungen wie eine Xerosis cutis, lanugoähnliche Körperbehaarung, Haarausfall, Akne, Hyperpigmentierung, seborrhoischer Dermatitis, Striae distensae, Livedo reticularis, Akrozyanose, verlangsamter Wundheilung oder Prurigo treten ebenfalls vermehrt bei Patientinnen mit Anorexia nervosa auf. Das Russel-Zeichen,

welches eine Kallusbildung über den Fingergrundgelenken beschreibt, ist ein typisches Zeichen bei Patientinnen mit Bulimie oder Anorexia nervosa vom Purging-Typ (Strumia 2005). Bei diesen Subtyp kommt es auch zu Schädigung von Zahnschmelz und Schwellung der Speicheldrüsen (Legenbauer 2014).

Wichtig zu erwähnen sind auch die hormonellen Veränderungen, die durch die Mangelernährung zu Stande kommen. Es kommt zur einer verminderten Freisetzung von GnRH, was eine Verringerung der LH- und FSH-Ausschüttung zur Folge hat und zu einer Amenorrhö führen kann, einem Kernsymptom der AN (Allaway et al. 2016). Auch die Schilddrüsenhormonsekretion ist gestört, anorektische Patientinnen zeigen typischerweise ein Low-T3-Syndrom mit niedrigem Trijodthyronin (T3) bei normalem Thyroxin (T4) und Thyreotropin (TSH), da die periphere Umwandlung von T4 zu T3 beeinträchtigt ist. Von einer Behandlung durch Hormonsubstitution wird abgeraten (Herpertz et al. 2015). Die Sekretion der Stresshormone, gemessen an der 24-h-Konzentration von Cortisol, ist bei Patientinnen massiv erhöht im Vergleich zu Normalgewichtigen. Es gibt dabei einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Cortisolkonzentration und der kognitiven Einschränkung der Patientinnen (Laessle et al. 1992). Zu einer Häufung von Diabetes mellitus Typ 1 kommt es besonders häufig bei der Bulimia nervosa (BN), die Häufigkeit unter Anorexie-Patientinnen ist vergleichbar mit der unter Normalgewichtigen (Mannucci et al. 2005). Bei Manipulation der Insulindosis zum Zwecke der Gewichtsabnahme kann es zu schwerwiegenden medizinischen Komplikationen wie metabolischer Entgleisung und Erhöhungen von diabetischen Folgeschäden kommen (Rydall et al. 1997). Auf die Fertilität scheint die Anorexia nervosa keine oder nur geringe Auswirkungen zu haben (Meczekalski et al. 2013).

Eine aktuelle Studie, die Kinder- und Jugendliche mit Anorexia nervosa hinsichtlich ihrer endokrinologischen Folgeschäden untersuchte, stellte bei jedem zehnten Betroffenen einen Perikarderguss fest. Dieser geht mit einer Erhöhung von Bilirubin, Kreatinin und Albumin einher (Toenne et al. 2017).

Auch weil Patientinnen mit Anorexia nervosa die Flüssigkeitsaufnahme oftmals verringern, hat die Unterernährung im Hinblick auf die Nierenfunktion massive Auswirkungen. Es kommt zu Störungen der Osmoregulation und Elektrolytveränderungen, allen voran die Hypokaliämie aber auch Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie. Zudem wird eine erhöhte Häufigkeit an Harnsteinen durch die Dehydratation und Laxantieneinnahme beschrieben (Stheneur

et al. 2014). Hierbei ist eine Hypokaliämie in Verbindung mit einer metabolischen Alkalose hinweisend auf Erbrechen oder einen Missbrauch von Diuretika, wobei eine Hypokaliämie mit metabolischer Azidose eher für einen Laxantienmissbrauch spricht. Diese Elektrolytveränderungen sowie die Exsikkose können zur Entwicklung einer hypokaliämischen Nephropathie bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Als Marker für die Nierenfunktion ist der Kreatininspiegel bei Patientinnen mit Anorexia nervosa nicht geeignet, da er aufgrund der verminderten Muskelmasse auch bei fortgeschrittener Nierenfunktion erniedrigt oder normwertig sein kann (Herpertz et al. 2015).

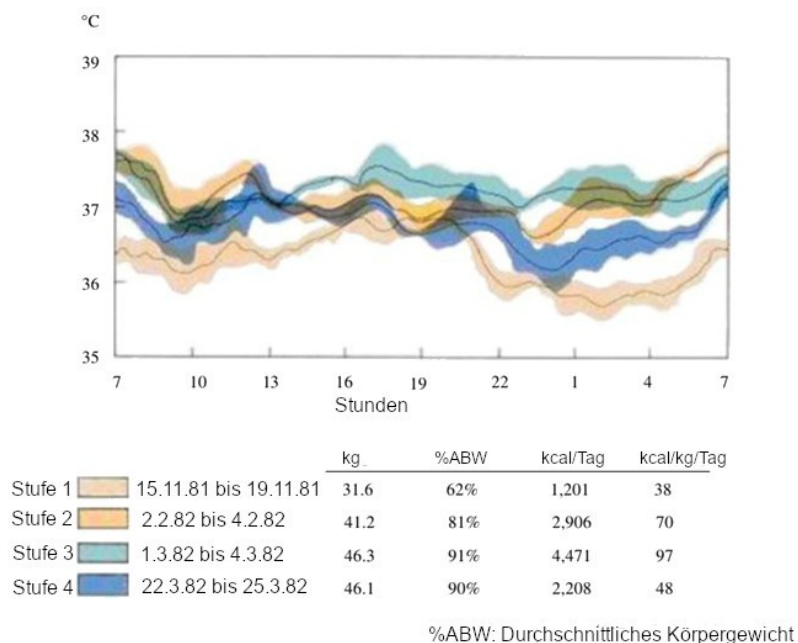
Auch auf den Glucose- und Fettstoffwechsel hat die Anorexie große Auswirkungen. Die Glukose- und Leptinkonzentration ist vermindert, wodurch sich bei den Betroffenen eine Glukoseintoleranz ergeben kann (Maïmoun et al. 2016). Die Cholesterinwerte (HDL- und LDL-Cholesterin) sind unter Magersüchtigen hingegen erhöht, was ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zur Folge hat (Nakai et al. 2016). Auch die Aminotransferasen als Zeichen für eine Leberschädigung können erhöht sein (Rosen et al. 2017). Bei 21-39 % der Patientinnen liegt eine Anämie vor, bei ca. einem Drittel eine Leukopenie und bei etwa 5 % eine Thrombozytopenie (Hutter et al. 2009). Bei etwa jeder dritten Patientin ist der Ferritinspiegel erhöht (De Filippo et al. 2016). Neurologische Veränderungen im Sinne einer Reduktion der weißen Substanz sowie der Liquormenge, welche bei Magersüchtigen auftreten und denen ein Mangel an IGF-1 zugrunde liegen könnte, bilden sich teilweise nach Gewichtszunahme wieder zurück (Swayze et al. 2003). Auch eine teilweise auftretende Verminderung der grauen Substanz ist durch Gewichtszunahme reversibel (Bernardoni et al. 2016).

### **1.2.4.3 Körpertemperatur bei Anorexie-Patientinnen**

Durch die Thermoregulation soll die Kerntemperatur auf einen Sollwert konstant gehalten werden (rund 37°C). Die Regulationsstelle ist dabei der Hypothalamus, dort registrieren zentrale Thermosensoren die Kerntemperatur. Informationen werden weiterhin aus dem Rückenmark und peripheren Thermosensoren der Haut gewonnen. Bei Abweichungen des Ist- vom Sollwert findet eine Gegenregulation statt, beispielsweise durch Dilatation der Hautgefäße oder Öffnen arteriovenöser Anastomosen, sowie vermehrte Schweißsekretion durch efferente sympathisch-cholinerge Fasern bei Ansteigen der Körperkerntemperatur. Bei Absinken der

Körperkerntemperatur wird die Wärmeabgabe durch Vasokonstriktion erniedrigt und die Wärmeproduktion durch Muskelzittern erhöht. (Silbernagl und Despopoulos 2007).

Bei Patientinnen mit Anorexia nervosa kommt es oftmals zu einer Erniedrigung der Körpertemperatur, unter anderem könnten hierfür erniedrigte Hormonlevel (z.B. Schilddrüsenhormone oder Östrogen) sowie von einem erniedrigten Körperfett- sowie Muskelanteil sein, welcher zu erniedrigtem Energieverbrauch und somit zu einer verringerten Körperkerntemperatur führt. Auch Veränderungen des autonomen Nervensystems können zu Differenzen der Thermoregulation führen, da die Schweißdrüsen sympathisch-cholinerg innerviert sind (Chudecka und Lubkowska 2016).



**Abbildung 1:** Darstellung der durchschnittlichen Körpertemperatur bei Patientinnen mit Anorexia nervosa in den verschiedenen Stadien der Gewichtszunahme modifiziert aus (Marzola et al. 2013).

Die Abbildung 1 zeigt, dass eine Zunahme der Kalorienzufuhr mit einer Steigerung der Körpertemperatur verbunden ist. Im Stadium der höchsten Kalorienaufnahme (Stadium 3) ist der nächtliche Temperaturabfall aufgehoben, stattdessen ist die Temperatur in der Nacht erhöht und es kommt zu vermehrtem nächtlichen Schwitzen. (Marzola et al. 2013).

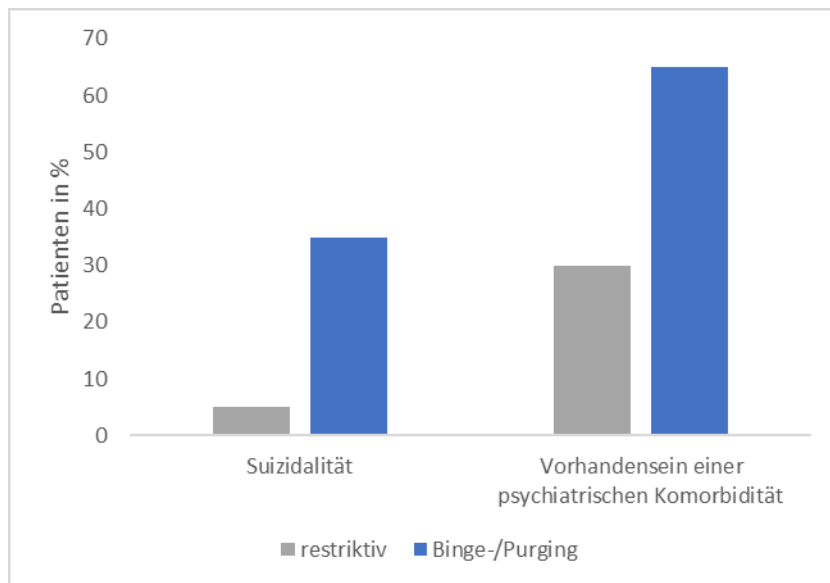
### **1.2.5 Refeeding-Syndrom**

Hierunter werden Veränderungen verstanden, die bei stark kachektischen Patientinnen ( $\text{BMI} < 14 \text{ kg/m}^2$ ) bei Wiederaufnahme einer regelmäßigen Ernährung auftreten können. Dabei finden sich verschiedene Symptome, von einer Herzinsuffizienz über neurologische Symptome bis hin zu schweren Infekten. Meistens treten Ödeme oder Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparats auf. Die metabolische Umstellung während der Auffütterungsphase führt zu Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen vom Extrazellular- in den Intrazellularraum, welche zu einem Kalium- und Phosphatabfall im Serum führen. Da Glykogenspeicher fehlen tritt bei Nahrungsaufnahme oft eine postprandiale Hypoglykämie ein bis zwei Stunden nach der Mahlzeit auf. Oft kommt es zu spontan reversibler Ödembildung im Bereich der Fußknöchel. Seltener treten bei zuvor bestehender starvationsbedingter Herzmuskeltrophie eine Herzinsuffizienz mit Lungenödem auf. Um der Entstehung eines Refeeding-Syndroms entgegenzuwirken sollte die Nahrungsaufnahme langsam begonnen werden sowie ein engmaschiges Monitoring mit Kontrolle der Elektrolyte (insbesondere Kalium und Magnesium), des Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgen. Außerdem sollte auf eine ausreichende Phosphat- und Thiaminaufnahme geachtet werden (Friederich 2008, Marzola et al. 2013). Das Refeeding sollte jedoch prinzipiell nicht mehr so zurückhaltend durchgeführt werden, da das gefürchtete Refeedingsyndrom kaum noch beobachtet wird. Stattdessen scheint ein „high calorie refeeding“ von Vorteil zu sein, hierbei kommt es zu kürzeren Krankenhausaufenthalt bei gleichwertigem Behandlungsergebnis (Garber 2017).

### **1.2.6 Komorbiditäten**

Für die Therapie und Prognose der Anorexia nervosa ist unbedingt die hohe psychische Komorbidität der Patientinnen zu berücksichtigen. Nachfolgend ist ein Diagramm dargestellt, welches die Abhängigkeit einer vorhandenen Komorbidität vom Subtyp der Anorexie zeigt. Beim Binge-Typ treten Suizidalität sowie psychiatrische Komorbiditäten im Vergleich zum restriktiven Typ sehr viel häufiger auf (Bühren et al. 2014) (Abb. 2).





**Abbildung 2:** Modifiziert aus (Bühren et al. 2014): Darstellung der Assoziation des Subtyps der Anorexia nervosa mit dem Vorhandensein einer psychiatrischen Komorbidität und Suizidalität.

Die häufigste Komorbidität ist dabei die affektive Störung, welche bei mehr als jeder dritten Anorexia-nervosa-Patientin auftritt, meist in Form einer Major Depression (31,8 %) und manchmal in Form einer Dysthymie (4,7 %). Hierbei stellt sich die Frage, ob die Depression auch aus der Unterernährung resultieren kann. Allerdings tritt bei einigen der Patientinnen die Depression bereits vor der Essstörung auf. Ebenfalls sehr häufig sind Angsterkrankungen (10,8 %), meist im Sinne einer sozialen Phobie. Weiterhin besteht in 3,4 % eine Koinzidenz mit Zwangserkrankungen (Bühren et al. 2014). Diese sind bei der restriktiven Form der Anorexia nervosa viel häufiger als beim Purging-Subtyp (Ulfvebrand et al. 2015).

Insbesondere bei der bulimischen Subform finden sich deutlich erhöhte Rate an Persönlichkeitsstörungen, insbesondere vom Borderline-Typ (Teufel et al. 2009). Die Angaben zur Häufigkeit divergieren allerdings stark, in einer Metaanalyse wurden Häufigkeiten von Impulskontrollstörungen unter Anorexia-nervosa-Patientinnen von 0 bis 58 % gefunden (Cassin und von Ranson 2005).

Besonders unter Erkrankten mit dem Binge-/Purging-Subtyp finden sich auch ein vermehrter Gebrauch psychotroper Substanzen (Ulfvebrand et al. 2015).

Laut einer aktuellen Studie findet sich unter Anorexia-nervosa-Patientinnen eine Alkoholmissbrauchsrate von 31 % und anderweitiger Substanzmissbrauch von knapp 28 % (Kask et al. 2016).

Insbesondere beim bulimischen Subtyp kommt es unter Magersüchtigen gehäuft zu Suizidversuchen, die Prävalenz hierfür liegt bei bis zu 16 % (Sansone und Levitt 2002). Bei der Magersucht besteht weiterhin eine Assoziation mit Autismus-Spektrumerkrankungen. Die Häufigkeiten variieren hierbei und liegen zwischen 4 und 52 % (Westwood und Tchanturia 2017).

Das Vorhandensein von Komorbiditäten geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate und einem schlechten Outcome einher (Westmoreland et al. 2016).

### **1.2.7 Therapie**

Eine gute Arzt-Patienten-Beziehung stellt die Basis der Therapie von essgestörten Patienten dar und zeichnet sich unter anderem durch Empathie und Unterstützung des Arztes aus. Dieser nimmt eine Schlüsselrolle für den Behandlungserfolg ein und ist für die Koordination und Zusammenarbeit der Behandelnden zuständig. Zudem muss er die Symptome, besonders im Hinblick auf somatische Folgeschäden (siehe Kap. 1.2.4.2), aber auch auf psychische Veränderungen im Auge behalten. Eine Einbeziehung der Familie ist insbesondere bei Jugendlichen von großer Bedeutung. Der Arzt hat die entscheidende Aufgabe, mit der Patientin gemeinsam ein Setting zur Behandlung auszuwählen, und dabei aber stets Rücksprache mit ihr zu halten, um so Kontinuität in der Behandlung zu vermitteln. Ziele der Behandlung von Anorexia-nervosa-Patienten sind:

- 1) Gewichtsnormalisierung
- 2) Behandlung medizinischer Folgeschäden
- 3) Patientenmotivation zur Kooperationserhöhung
- 4) Aufklärung über Ernährung und Essgewohnheiten
- 5) Patienten unterstützen dysfunktionale Gedanken/ Konflikte neu zu beurteilen
- 6) assoziierte psychiatrische Symptome, wie Impulsivität, behandeln
- 7) Miteinbeziehen der Familie
- 8) Verhinderung eines Rückfalls (Joel Yager et al. 2006).

Bei der Behandlung der Anorexia nervosa stehen zunächst verschiedene Settings zur Verfügung, welche häufig auch kombiniert angewendet werden. Ob eine stationäre, teilstationäre bzw. tagesklinische oder eine ambulante Behandlung stattfinden soll, ist

abhängig vom klinischen Schweregrad, dem Patientenwunsch sowie der Verfügbarkeit von Behandlungsplätzen (Vandereycken 2003).

Besonders bei jugendlichen Anorexia-nervosa-Patienten ist der Outcome bei strukturierter Krankenhaus- oder tagesklinischer Behandlung am besten (Halvorsen et al. 2004).

Eine stationäre Therapie wird unter Anderem empfohlen bei starker körperlicher Beeinträchtigung, z.B. einem BMI  $< 15\text{kg}/\text{m}^2$  bzw. unter der 3. Altersperzentile, bei sehr schneller oder anhaltender Gewichtsabnahme (z.B.  $>20\%$  in sechs Monaten) oder fehlendem Erfolg in einer ambulanten Behandlung (Herpertz et al. 2015).

Zur Behandlung der Anorexia nervosa existieren leider noch wenige evidenzbasierte Therapien. Der Outcome zeigt eine signifikante Abhängigkeit von dem "Bereitsein für eine Veränderung" (Geller et al. 2001).

Es gibt allerdings einige unterschiedlich viel Erfolg versprechende Behandlungsversuche, die ich im Folgenden vorstelle.

Die Therapie der Anorexia nervosa sollte aus mehreren Säulen bestehen und langfristig erfolgen, da der Heilungsprozess oftmals langwierig ist (siehe Kap. 1.2.7). Bei der Therapie von Essstörungen in Kindheit und Adoleszenz sollten unbedingt die Eltern der Patienten miteinbezogen werden, da diese oftmals von der Erkrankung ihres Kindes ebenfalls schwer betroffen sind (Raenker et al. 2013).

Oftmals steht bei der Behandlung der Anorexie, insbesondere bei den lebensbedrohlich untergewichtigen Patientinnen, die Gewichtsrehabilitation im Vordergrund. Es sollte damit ein Gewicht angestrebt werden, bei dem die Menstruation wieder eintritt, wobei es oft erst Wochen bis Monate nach Erreichen des notwendigen Gewichts zum Wiederauftreten der Regelblutung kommt. Als Zielgewicht sollte die 25. Altersperzentile des BMIs festgelegt werden, mindestens sollte die 10. Perzentile erreicht werden, wobei die Kalorienaufnahme unbedingt an den Leistungsumsatz und das Aktivitätsniveau der Patientinnen angepasst werden muss (Herpertz-Dahlmann und Salbach-Andrae 2009). Hierzu ist eine wöchentliche Gewichtszunahme von 500 bis 1000 g im stationären Rahmen angestrebt (Schneider und Weber 2015). Bei der Gewichtserhaltung sind bei Anorexia-nervosa-Patienten, nachdem sie wieder ihr Normalgewicht erreicht haben, oftmals 200-400 Kalorien mehr nötig als bei alters-, gewichts- und größegematchten Kontrollpersonen (Kaye et al. 1988), was unter anderem an gesteigerter körperlicher Aktivität, vermehrtem Rauchverhalten sowie

einem erhöhtem Unruhe- und Angstlevel liegen könnte (Van Wymelbeke et al. 2004). Je höher der BMI der Patientinnen, desto mehr Energie und damit Kalorien sind für die Gewichtszunahme nötig (Föcker et al. 2015)

Eine wichtige Säule der Therapie der Anorexia nervosa stellt die Psychotherapie dar. Allerdings ist die Studienlage dazu sehr uneinheitlich. Im Folgenden stelle ich einige Studienresultate dazu vor.

Obwohl psychosoziale Interventionen wie Psychoedukation, individuelle Therapie, Familientherapie, und Gruppentherapie als Kernbereich der Therapie der Anorexia nervosa gelten, gibt es dafür teilweise keine Evidenz. Eine Rezension von 23 Studien kam allerdings zu dem Ergebnis, dass psychologische Ansätze bei der Behandlung der Anorexia nervosa von den Betroffenen als sehr hilfreich eingestuft wurden, wohingegen medizinische Interventionen, welche nur auf das Gewicht fokussiert sind, als nicht hilfreich angesehen werden (Bell 2003). Bei Anorexia-nervosa-Patientinnen scheint eine kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie (KBT) im Hinblick auf den Outcome effektiver zu sein als eine Ernährungsberatung (Pike et al. 2003).

Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass Psychoanalyse und Familientherapie am ehesten eine Symptomverbesserung eintrat, bei der KBT waren hier die Effekte etwas geringer (Dare et al. 2001).

Insgesamt gibt es bei der psychotherapeutischen Behandlung der Anorexie wenig evidenzbasierte Empfehlungen, die verschiedenen therapeutischen Ansätze scheinen hinsichtlich ihres Effekts vergleichbar zu sein (Herpertz-Dahlmann und Salbach-Andrae 2009).

Bei der Therapie der Anorexia nervosa sollte besonderen Wert darauf gelegt werden, die oftmals bei den Patientinnen im Vordergrund stehende soziale Isolation zu bekämpfen und Freundschaften zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Diese stellen einen „Schutzfaktor“ gegen Essstörungen dar (Uzunian und Vitale 2015).

Im Gegensatz zur Bulimie, bei der SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) durchaus, besonders bei der stark ausgeprägten Form, indiziert sein können, ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei Anorexia nervosa nicht ausreichend belegt.

Fluoxetin hat in einer randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie von Attia et al. im Hinblick auf Körpergewicht, Essverhalten und psychologischem Status im

Vergleich zu Placebo-Medikamenten zu keiner signifikanten Verbesserung geführt (Attia et al. 1998). In einer unkontrollierten Studie wurden allerdings positive Ergebnisse für Fluoxetin bei der Wiederherstellung des Normalgewichts festgestellt (Gwirtsman et al. 1990). Auch in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Kaye et al. wurde ein Nutzen von Fluoxetin bei der Gewichtserhaltung festgestellt, Patienten weisen darunter eine reduzierte Rückfallrate, eine signifikante Gewichtszunahme und eine Symptomreduktion auf. Außerdem zeigten sie eine Reduktion von Depression, Angst und Zwangszuständen (Kaye et al. 2001). Citalopram scheint zwar nicht zur Gewichtszunahme beizutragen, dafür aber häufige vorliegende Symptome wie Depression, Zwang und Impulsivität verbessern (Fassino et al. 2002).

Diese Ergebnisse sind allerdings aufgrund des Studiendesigns problematisch und nicht verallgemeinerbar und rechtfertigen nicht eine Empfehlung der Anwendung von SSRIs bei Anorexia-nervosa-Patientinnen.

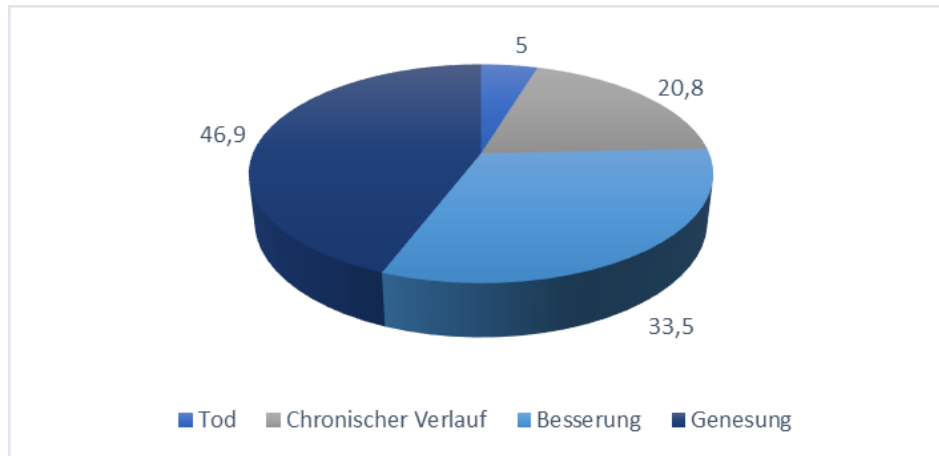
Kleine offene klinische Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine niedrige Dosis von Antipsychotika der 2. Generation wie Olanzapin positive Effekte auf die Gewichtszunahme und psychologische Indikatoren haben könnte. In einer Studie wurde bei Patienten, die Olanzapin einnahmen eine signifikant erhöhte Gewichtszunahme festgestellt (Barbarich et al. 2004). In einer anderen Studie kam es zu einer signifikanten Reduktion was Angst, Störungen des Essverhaltens und Kernsymptome der Essstörung anbelangt (Malina et al. 2003). Auch für Haloperidol wurde ein positiver Effekt auf die Gewichtszunahme und Krankheitseinsicht festgestellt (Cassano et al. 2003). Es sind allerdings kontrollierte Studien nötig, um den Nutzen von Antipsychotika zu beweisen.

Angstlösende Medikamente werden teilweise eingesetzt um die mit der Nahrungsaufnahme verbundene Angst zu verringern, auch hierfür gibt es allerdings keine Evidenz (Mitchell 1988).

Durch transdermales Östrogen behandelte jugendliche Patienten sowie mit Bisphosphonaten behandelte Erwachsene mit Anorexia nervosa zeigen eine signifikante Steigerung der Knochendichte (Misra und Klibanski 2011). Für die Anwendung von human-insulin-like-growth factor gibt es ebenfalls positive Belege (Grinspoon et al. 2002), allerdings gibt es auch hier aufgrund der mangelnden Studienlage noch keine Empfehlungen.

### 1.2.8 Verlauf und Prognose

Im Folgenden sind die Häufigkeiten im Langzeitverlauf der Anorexia nervosa graphisch abgebildet (Abb. 3). Dargestellt ist das Ergebnis einer Metaanalyse von über hundert Studien, wobei der Follow-up-Zeitraum sehr unterschiedlich war. Insgesamt trat bei 20,8 % der Patienten ein chronischer Verlauf ein, ca. ein Drittel zeigte eine Besserung und 46,9 % zeigte eine Genesung (Steinhausen 2002).



**Abbildung 3:** Verlauf der Anorexia nervosa modifiziert aus (Steinhausen 2002).

Die Anorexia nervosa ist eine der gefährlichsten Erkrankungen, da sie unter den psychiatrischen Erkrankungen die höchste Mortalitätsrate aufweist (Casiero und Frishman 2006).

In der oben abgebildeten Studie von Steinhausen (2002) verstarben 5 % der Patientinnen an den Folgen der Anorexia nervosa. Differenziert man allerdings die einzelnen Studien so wird deutlich, dass die Mortalitätsrate bei einem Beobachtungszeitraum von mehr als zehn Jahren auf 9,4 % und bei einer Katamnese über 20-Jahre sogar auf über 16 % ansteigt (Herpertz et al. 2015).

Eine Metaanalyse von Arcelus et al. (2001) fasste Daten aus 36 Verlaufsstudien zusammen. Hierbei wurde eine standardisierte Mortalitätsrate von 5.9 (Verstorbene pro 1000 Lebensjahre) festgestellt, wobei einer von 5 verstorbenen Patienten Suizid ausübte (Arcelus et al. 2011). Die Sterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung ist um mindestens das sechsfache erhöht (Papadopoulos et al. 2009). Größtenteils verursacht ist die stark erhöhte Mortalität hierbei durch direkte Folgen der Mangel- und Fehlernährung, beispielsweise durch schwere Infektionen oder Herz-Kreislauf-Versagen u.a. im Rahmen von Herzrhythmusstörungen (Zipfel et al. 2000).

Oftmals wird die Gefährlichkeit der Anorexie von den Betroffenen selber stark unterschätzt, da sie häufig kein bzw. ein sehr geringes Krankheitsgefühl haben und ihre Symptome gegenüber Angehörigen und Ärzten stark untertreiben.

In der Metaanalyse von Steinhausen lag die Genesungsrate bei ca. 47 % (Steinhausen 2002). In einer anderen Studie von Keski-Rahkonen et al. kam es zu einer Genesungsrate von knapp 67 % nach 5 Jahren, wobei die Genesung als Normalisierung des Gewichts, Wiedereintreten einer regulären Menstruation und Abwesenheit von selbstinduziertem Erbrechen definiert wurde (Keski-Rahkonen et al. 2007). Oftmals ist eine Remission auch Jahrzehnte nach Erstmanifestation noch möglich (Meinrenken 2017), Probleme im Bereich der sozialen Integration und zwischenmenschlicher Beziehungen zeigen sich jedoch häufig auch nach Remission der Essstörung (Wentz et al. 2009).

In einer schwedischen Studie wurde ein deutlicher Rückgang der Sterberate, besonders unter jungen Patientinnen, festgestellt, was unter anderem auf die verbesserte medizinische Versorgung mit Einrichtung von spezialisierten Stationen zurückzuführen ist (Lindblad et al. 2006).

Die Rückfallrate innerhalb von 18 Monaten liegt insgesamt bei 30 %, wobei es bei 11 % zu einem vollständigen und bei 19 % zu einem Teilrückfall kommt. Am häufigsten tritt dieser zwischen dem vierten und 16. Monat auf (Berends et al. 2016).

Hospitalisierte Anorexia-nervosa-Patientinnen, die mit einem niedrigeren Gewicht als das Zielgewicht entlassen werden, haben eine höhere Rückfall- und Rehospitalisierungsquote als Patientinnen, die ihr Zielgewicht vor ihrer Krankenhausentlassung erreicht haben (Willer et al. 2005).

Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf der Anorexia nervosa sind selbstinduziertes Erbrechen und Ängstlichkeit, wohingegen Impulsivität eine Genesung wahrscheinlicher macht (Zerwas et al. 2013). Eine lange Krankheitsdauer vor Krankenhausaufnahme (Zipfel et al. 2000), sowie eine komorbide Zwangsstörung (Steinhausen 2002) haben negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Auch ein höheres Alter sowie ein sehr niedriger BMI bei Erstmanifestation, Alkoholmissbrauch oder affektive Störungen als weitere Erkrankungen führen laut einer Metaanalyse zu einer schlechteren Prognose (Arcelus et al. 2011). Um die Prognose zu verbessern ist es also sehr sinnvoll, die Komorbiditäten in die Behandlung mit einzubeziehen (Papadopoulos et al. 2009).

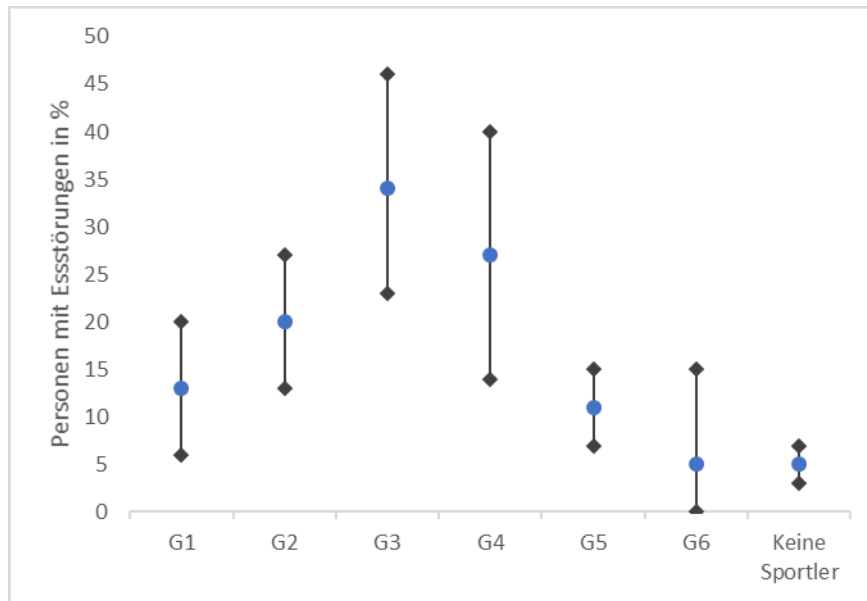
### **1.2.9 Anorexia athletica**

Der Name Anorexia athletica, welche eine rein sportinduzierte Form der Magersucht bezeichnet, wurde 1980 erstmals von Smith verwendet. Hierunter wird eine Reduktion der Nahrungsaufnahme verstanden, welche allein der Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit dient. Sie tritt wie die Anorexia nervosa häufig bei jungen Frauen auf, ist aber auch vermehrt unter männlichen Athleten zu finden. Eine Assoziation mit einer Körperschemastörung oder anderen psychischen Symptomen wie einer Verringerung des Selbstwertgefühls tritt seltener auf als bei der Anorexia nervosa, die Prognose ist besser (Smith 1980). Sie stellt keine eigenständige psychiatrische Erkrankung dar. Teilweise ist jedoch ein Übergang der Anorexia athletica in die Anorexia nervosa möglich. Zu Beginn kann die Gewichtsreduktion zur Verbesserung der sportlichen Leistung beitragen, bei weiterer Verminderung der Nahrungsaufnahme kommt es jedoch häufig zur Verschlechterung der Leistungsfähigkeit. Die Betroffene ist meist dazu in der Lage, nach Beendigung der sportlichen Karriere ihre Ernährung wieder umzustellen und zuzunehmen (Clasing et al. 1997).

Abgesehen von der Anorexia athletica wird Leistungssport als begünstigender Faktor in der Entwicklung von Essstörungen, besonders bei Kindern und Jugendlichen, diskutiert. Insbesondere bei gewichtslimitierten Sportarten ist die Prävalenz von Essstörungen erhöht. Die Trennung von Anorexia athletica und Anorexia nervosa ist oftmals nicht klar zu definieren, der Übergang ist oftmals überlappend (Sudi et al. 2004). Im Folgenden ist die Prävalenz von Essstörungen unter Sportlerinnen bei verschiedenen Sportarten graphisch dargestellt (Abb. 4). Besonders unter ästhetischen Sportarten wie Turnen, Eiskunstlauf oder Turmspringen ist die Rate an Essstörungen deutlich erhöht und liegt bei etwa 35% (Burke 2008).

Unter Sportlerinnen kann das Vorhandensein einer Essstörung besonders gefährlich sein, da durch die Verringerung der Knochendichte bei erhöhter Belastung die Rate an Spontanfrakturen, sowie Ermüdungsbrüchen und Osteonekrosen erheblich zunimmt (Clasing et al. 1997).





**Abbildung 4:** Prävalenz von Essstörungen bei Sportlerinnen in verschiedenen Disziplinen (G1: technische Sportarten, G2: Ausdauersportarten, G3: ästhetische Sportarten, G4: gewichtsabhängige Sportarten, G5: Ballsportarten, G6: Kraftsport) modifiziert aus „Dietary Carbohydrates“ (Burke 2008).

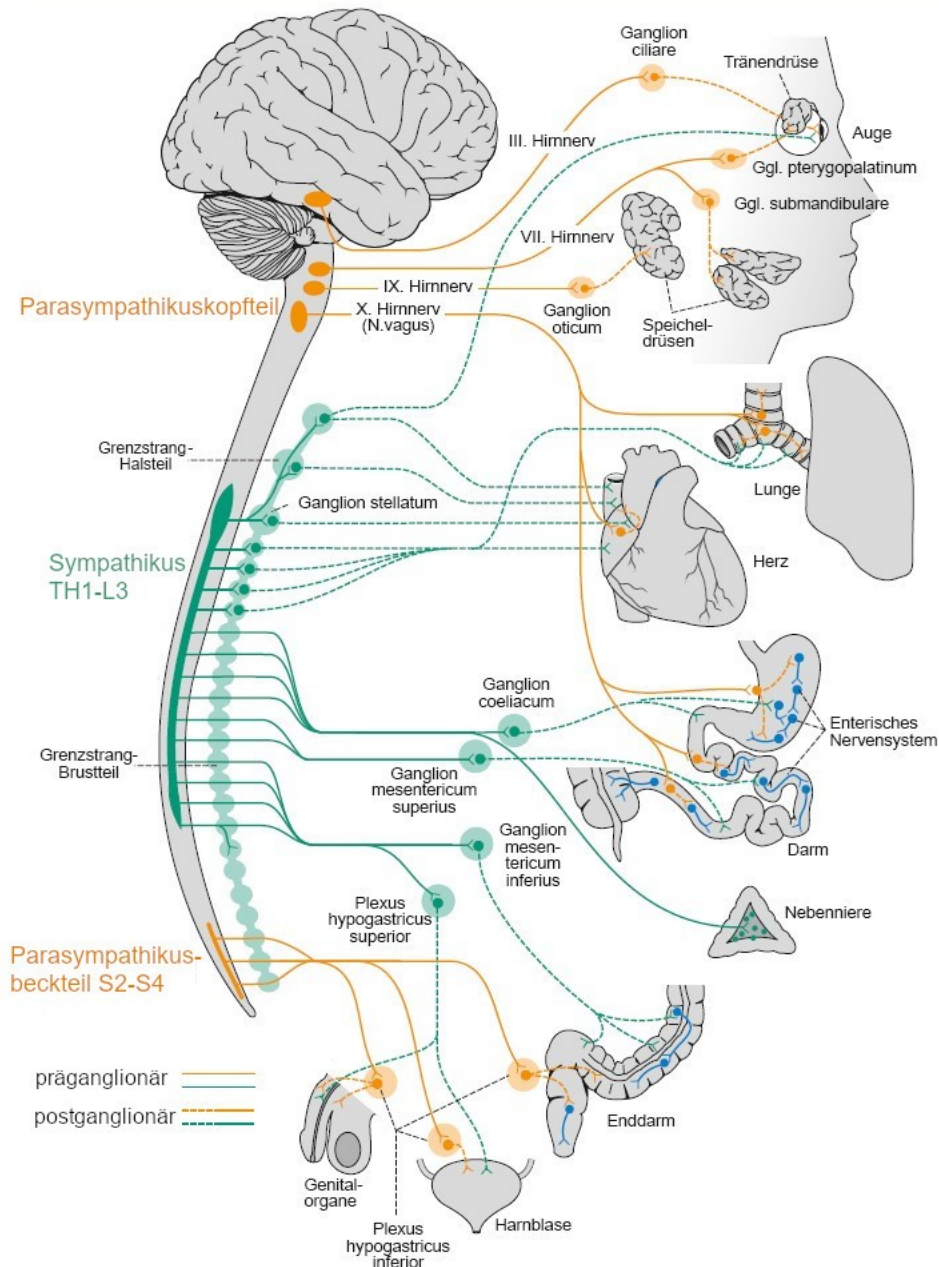
## 1.3 Das autonome Nervensystem

Dem somatischen Nervensystem, welches vor allem die quer gestreifte Muskulatur versorgt und bewusst von uns angesteuert wird steht das vegetative Nervensystem gegenüber, welches einer unwillkürlichen Steuerung unterliegt, und daher auch autonomes Nervensystem (ANS) genannt wird. Nachfolgend stelle ich die anatomischen Grundlagen sowie die Funktion dieses Nervensystems vor.

### 1.3.1 Anatomische Grundlagen

Hier ist eine Übersicht über das vegetative Nervensystem dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Parasympathikus aus Neuronen des Kraniosakralmarks und der Sympathikus aus den Seitenhörnern des untersten Zervikal-, Thorakal- und obersten Lumbalmarks entspringt (Abb. 5). Der N. vagus ist der wichtigste Hirnnerv zur Steuerung der Eingeweide von Hals, Thorax und Abdomen. Die Umschaltung auf das 2. Neuron erfolgt bei Sympathikus und Parasympathikus in Ganglien des peripheren Nervensystems. Die Axone des Sympathikus verlassen das Rückenmark über die Radix ventralis und ziehen über den Ramus communicans albus in das Grenzstrangganglion. Für die sympathischen Fasern von Rumpf und Extremität erfolgt

dort die Umschaltung und sie ziehen über den Ramus communicans griseus zum Spinalnerv zurück. Die sympathischen Fasern für die Eingeweide durchziehen die Grenzstränge als Nn. splanchnici und werden schließlich organnah umgeschaltet, wobei sie das enterische Nervensystem, welches als dritter und eigenständiger Teil des ANS fungiert, beeinflussen. Die Fasern für das Nebennierenmark werden im Organ selbst umgeschaltet. Die präganglionären Fasern des Parasympathikus werden organnah oder intramural in den Organen selbst verschaltet (Schünke et al. 2009).



**Abbildung 5:** Übersicht über den Aufbau des vegetativen Nervensystems modifiziert aus (Trepel und Dalkowski 2011).

### 1.3.2 Funktionelle Grundlagen

Vom ANS werden die glatte Muskulatur der Eingeweide und Gefäße und Drüsen exokriner und endokriner Art innerviert. Durch die Steuerung von Atmung, Kreislauf, Körpertemperatur, Stoffwechsel, Verdauung u.ä. ist es in der Lage, den Körper an wechselnde Umweltafordernisse anzupassen. Der Sympathikus besitzt dabei eine energiemobilisierende und aktivitätssteigernde Wirkung, der Parasympathikus sorgt für die Konservierung und den Wiederaufbau der Körperenergien (Trepel und Dalkowski 2011). Neuere Studien stehen im Gegensatz zu früheren Ansichten, welche konstatieren, dass Sympathikus und Parasympathikus reziprok als Gegenspieler fungieren. Sie gehen davon aus, dass ein sogenannter „autonomic space“ existiert, welcher das multifaktoriell beeinflusste Wechselspiel zwischen Sympathikus und Parasympathikus reflektiert. Es gibt dabei gekoppelte und ungekoppelte Modi. Der Sympathotonus und der Vagotonus können gleichförmig verändert sein, die Modi „Verstärkung“ „Keine Veränderung“ und „Verringerung“ der Antwort bei den beiden Teilen des vegetativen Nervensystems können aber auch synchron oder anders kombiniert interagieren (Hugdahl 1996). In der folgenden Tabelle (Tab. 2) sind die Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus auf die verschiedenen Organe zusammengefasst (Bommas-Ebert et al. 2011).

**Tabelle 2:** Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus auf verschiedene Organe modifiziert aus: Kurzlehrbuch Thieme Anatomie (Bommas-Ebert et al. 2011).

Erforgsorgan	Parasympathikus	Sympathikus
<b>Herz</b>	Herzfrequenz/, Überleitungsgeschwindigkeit ↓, Verengung des Gefäßlumens	Herzfrequenz ↑, Überleitungsgeschwindigkeit ↑, Erweiterung des Gefäßlumens
<b>Gefäßsystem</b>	Erweiterung	Verengung (Zentralisation)
<b>Lunge</b>	Kontraktion der Bronchien	Relaxation der Bronchien
<b>Gastrointestinal-trakt</b>	Peristaltik ↑, Sekretion ↑, Relaxation des Sphinkters (Defäkation)	Peristaltik ↓, Sekretion ↓, Tonus ↑ (Kontinenz)
<b>Niere</b>	Diurese	Antidiurese
<b>Harnblase</b>	Entleerung (Miktion)	Harnverhalt (Kontinenz)
<b>Penis</b>	Erektion	Ejakulation
<b>Auge</b>	Kontraktion M. ciliaris, Iris: Miosis	Relaxation M. ciliaris, Iris: Mydriasis

Im Folgenden gehe ich auf die neuronale Verschaltung des Sympathikus und Parasympathikus näher ein. Im sympathischen Nervensystem ist das erste Neuron stets kurz und das 2. Neuron, welches bis zum Erfolgsorgan zieht, lang, da die Umschaltung auf das zweite Neuron unmittelbar nach Austritt aus dem Rückenmark erfolgt. Durch die Umschaltung auf bis zu 20 postganglionäre Neurone kommt es zu einer starken Signaldivergenz. Die parasympathische Verschaltung verhält sich genau entgegengesetzt, hierbei ist das 1. Neuron lang und das 2. Neuron kurz, die Signaldivergenz ist gering. Die Umschaltung auf das 2. Neuron erfolgt meist erst kurz vor dem Erfolgsorgan. Der Transmitter zwischen erstem und zweitem Neuron ist stets Acetylcholin (nikotinerger Rezeptor), wohingegen das 2. sympathische Neuron in der Regel Noradrenalin und das 2. parasympathische Neuron Acetylcholin (muskarinerger Rezeptor) als Transmitter verwendet (Trepel und Dalkowski 2011).

### **1.3.3 Autonomer Reflexbogen**

Durch autonome Reflexbögen kann eine kurzfristige Regulation des Blutdrucks erfolgen. Ein Beispiel hierfür ist der Baroreflex, bei dem Pressorezeptoren im Bereich des Karotissinus und Aortenbogens über den IX. und X. Hirnnerv (N. glossopharyngeus und N. vagus) Informationen zu den kreislaufsteuernden Neuronen in der Medulla oblongata weiterleiten. Eine Steigerung des Blutdrucks wird hierbei über eine Dehnung der Gefäßwand wahrgenommen, dadurch werden die Barorezeptoren erregt, was im Sinne eines negativen Feedbacks zur Hemmung des Sympathikus und Aktivitätssteigerung des Parasympathikus führt und somit der Konstanthaltung des Blutdrucks dient. Als Effektoren dienen dabei unter anderem die Widerstands- und Kapazitätsgefäße, wodurch die Organdurchblutung und der venöse Rückfluss zum Herzen gesteuert werden. Bei gesteigerter Impulsfrequenz kommt es durch parasympathische Aktivierung zur Abnahme des totalen peripheren Widerstands und des Tonus der Kapazitätsgefäße, was zu einer Verringerung des Schlagvolumens und damit Senkung des Blutdrucks führt. Die Pressorezeptoren registrieren als Proportional-Differential-Rezeptoren nicht nur die Höhe des Drucks, sondern auch die Druckänderung.

Dieser autonome Reflexbogen soll eine Stabilisierung des Perfusionsdrucks bei kurzfristigen Blutdruckschwankungen erreichen, da sie jedoch innerhalb einiger Tage

an ein neues Blutdruckniveau adaptieren, sind sie zur langfristigen Blutdruckregulation ungeeignet (Huppelsberg und Walter 2013).

### 1.3.4 Katecholamine

Die Aktivierung des Sympathikus wird insbesondere durch Noradrenalin vermittelt, welches über  $\alpha_1$ -Rezeptoren vasokonstriktorisch wirkt und zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens sowie des Blutdrucks führt. Über Adrenalin wird aufgrund der höheren Affinität zu  $\beta$ -Rezeptoren zunächst eine Vasodilatation und damit Blutdrucksenkung bewirkt, bei hohen Konzentrationen bindet es jedoch auch an  $\alpha$ -Rezeptoren und führt zur Blutdrucksteigerung. Die vasokonstriktorische Wirkung des Sympathikus überwiegt insgesamt (Huppelsberg und Walter 2013).

Durch Noradrenalin kommt es also über  $\alpha_1$ -Rezeptoren zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes mit Steigerung des systolischen, diastolischen und damit auch mittleren Blutdrucks. Über den vagal vermittelten Baroreflex führt die Blutdrucksteigerung langfristig zur kompensatorischen, zentralvenös vermittelten Abnahme der Herzfrequenz.

Adrenalin führt zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks durch Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands über die Bindung an  $\beta_2$ -Rezeptoren sowie eine Steigerung des systolischen Blutdrucks mit geringer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks über die  $\beta_1$ -vermittelte Zunahme von Herzfrequenz und Kontraktilität (Karow und Lang-Roth 2013).

In der nachfolgenden Tabelle ist die Affinität von Noradrenalin und Adrenalin zu den verschiedenen Rezeptoren kurz zusammengefasst (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Affinität der Katecholamine zu  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren modifiziert aus (Karow und Lang-Roth 2013).

	$\alpha$ -Rezeptoren	$\beta_1$ -Rezeptoren	$\beta_2$ -Rezeptoren
<b>Noradrenalin</b>	+++	+	Ø
<b>Adrenalin</b>	++++ (bei hoher Konzentration starke Affinität)	++++	++ (bei niedriger Konzentration starke Affinität)

## 1.4 Elektrodermale Aktivität

Unter der elektrodermalen Aktivität (EDA) werden Potential- und Widerstandsänderungen der Haut verstanden, welche bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts bekannt sind und erstmals als Galvanischer Hautreflex bezeichnet wurden. Das ANS wird durch emotional-sensorische Reize aktiviert. Durch Reizung sympathischer sudomotorischer C-Fasern werden die Schweißdrüsen synchron aktiviert, was eine Potentialänderung der Hautoberfläche mit Verminderung des Hautwiderstands zur Folge hat. Die EDA ist somit also ein Maß für die sympathische Aktivität (Haensch und Jost 2009). Die EDA wird stark von der Schweißdrüsenaktivität beeinflusst, deren Dichte am höchsten über Hand- und Fußinnenflächen ist. Je höher die Schweißsekretion, desto besser die elektrische Leitfähigkeit der Haut (von Leupoldt und Ritz 2008). Wichtig ist, dass hierbei eine rein sympathische Steuerung vorliegt und dass im Gegensatz zum sonst verwendeten Noradrenalin, Acetylcholin als Transmitter zwischen dem zweiten Neuron und dem Erfolgsorgan verwendet wird.

Man unterscheidet zwischen tonischen Hautleitfähigkeitsmaßen, welche das Niveau der Hautleitfähigkeit sowie spontane Fluktuationen beschreiben und als „Skin Conductance Level“ (SCL) bezeichnet werden, und phasischen Maßen, die Reaktionen auf externe Stimuli kennzeichnen und „Skin Conductance Response“ (SCR) genannt werden (Bortz und Döring 2013).

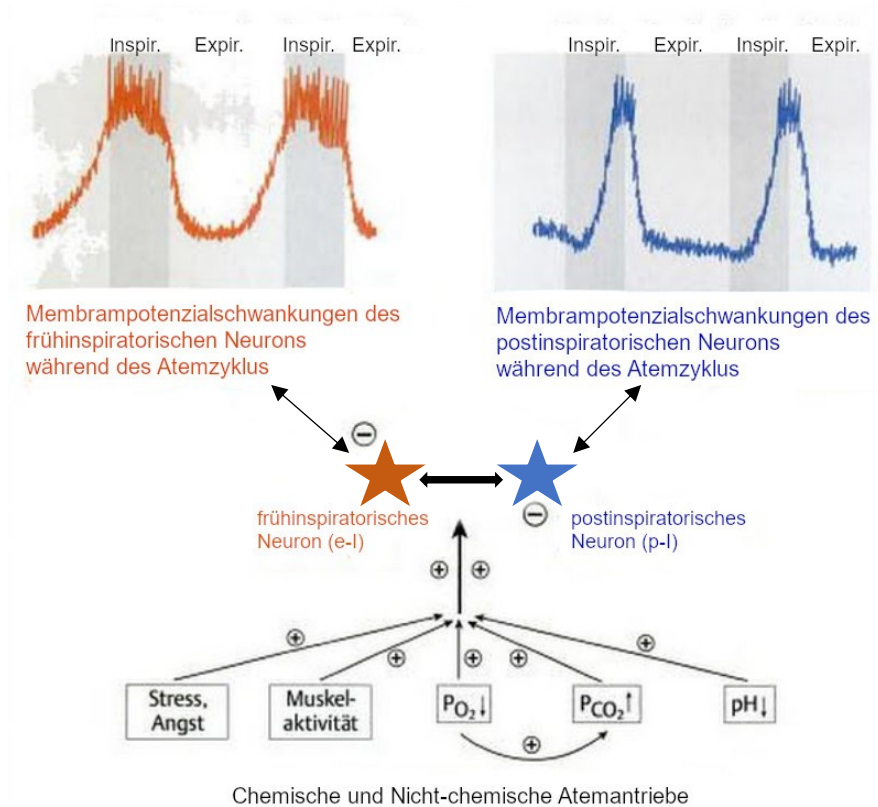
Es gibt bereits einige Studien zur Veränderung und Habituation der EDA bei psychischen Erkrankungen. Bei Schizophrenie-Patienten scheint beispielsweise eine Erhöhung der SCR-Rate mit dem Maß an Empathie in Zusammenhang zu stehen (Ikezawa et al. 2012).

Zur Veränderung der EDA bei Patienten mit Anorexia nervosa gibt es noch wenige Studien. In einer Studie von Calloway et al. (1983) wurde festgestellt, dass die SCR bei der Bulimia nervosa sowie beim bulimischen Subtyp der Anorexia nervosa im Gegensatz zur restriktiven Form der Anorexia nervosa erniedrigt ist (Calloway et al. 1983). Eine andere aktuellere Studie zeigte eine emotionale Dysregulation von Patienten mit Anorexia nervosa durch fehlende Korrelation zwischen der Hautleitfähigkeit und dem Aktivitätslevel (Nandrino et al. 2012).

## 1.5 Respiratorisches System und dessen Regulation

Um eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes zu ermöglichen, ist ein suffizienter Gasaustausch nötig. Für diesen Gasaustausch, also eine O<sub>2</sub>-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Abgabe, sind Druckunterschiede erforderlich. Durch die Bewegung des Thorax während der Atmung kommt es zu Änderungen des intrapleurale und dadurch auch des intrapulmonalen Drucks, welche einen Luftfluss in die und aus der Lunge ermöglichen. Diese Druckunterschiede werden durch in- und expiratorische Atemmuskeln erzeugt. Zu den inspiratorischen Atemmuskeln zählt vor allen Dingen das Zwerchfell, welches sich bei Inspiration absenkt. Auch die Mm. scaleni und die Mm. intercostales externi sowie sogenannte Atemhilfsmuskeln, die in Situationen mit erschwerter Atemtätigkeit, benötigt werden, wie die Mm. sternocleidomastoidei, Mm. serrati und Mm. pectoralis, zählen zu den Inspirationsmuskeln. Die expiratorischen Atemmuskeln werden von den Mm. intercostales interni und der Bauchpresse gebildet (Huppelsberg und Walter 2013).

Die Regulation der Atmung findet auf der Ebene des Hirnstammes statt. Die Steuerung der Atmung obliegt dem Atemzentrum in der Medulla oblongata. Es ist noch unsicher, ob der Atemrhythmus durch Schrittmacherzellen, ähnlich den Sinusknotenzellen des Herzens, oder durch ein oszillierendes Netzwerk, analog des thalamokortikalen Netzwerks, welches den Hirnstrom generiert, erzeugt wird, da für beide Thesen experimentelle Beweise gefunden wurden. Der Prä-Bötzinger-Komplex, welcher eine ventrale Neuronengruppe in der Medulla oblongata beschreibt, scheint den Atemrhythmus maßgeblich zu beeinflussen bzw. zu generieren (Behrends 2010), wobei für Ein- und Ausatmung separate Neuronengruppen existieren, welche alternierend aktiv sind. Eine dorsale Neuronengruppe erhält modulierende Afferenzen aus der Peripherie und sorgt für die Anpassung der Atemfrequenz an die aktuellen Bedingungen. Diese haben eine enge Beziehung zum vegetativen Nervensystem, was die respiratorische Arrhythmie, also den Anstieg der Herzfrequenz bei Inspiration und Abfall bei Expiration, erklärt (Huppelsberg und Walter 2013). Die zentrale Kopplung zwischen Atem- und Kreislaufzentrum, welche eine inspiratorische Hemmung und expiratorische Aktivierung des N. vagus bewirken, führt zu einer Erhöhung der Herzschlagfrequenz bei Inspiration und einer Verlangsamung bei Expiration (Brauer 2006).



**Abbildung 6:** Rhythmogenese der Atmung modifiziert aus: Duale Reihe Physiologie (Behrends 2010).

Es ist für die Aufrechterhaltung der Atmung von Nöten, dass eine externe Stimulation stattfindet, was durch Chemorezeptoren, Afferenzen aus der Skelettmuskulatur sowie Zuströmen aus anderen Hirnarealen wie dem limbischen System, beispielsweise bei Angst- oder Stresszuständen, erfolgt (Behrends 2010) (Abb. 6). Es existieren rückkoppelnde Atemreize, wie der Hering-Breuer-Reflex, welche bei zunehmender Lungendehnung die Inspiration hemmen. Zentrale Chemorezeptoren in der Medulla oblongata und periphere in den Glomera aortica und carotica reagieren auf  $pCO_2$  und pH-Veränderungen, können jedoch bei langfristigen Erhöhungen des  $pCO_2$ -Partialdrucks adaptieren, beispielsweise bei chronisch-obstruktiver Bronchitis, wodurch der erniedrigte  $pO_2$  der einzige Atemreiz bleibt (Huppelsberg und Walter 2013).

Eine aktuelle Studie kommt zu dem Ergebnis, dass durch langsame Atmung durch eine Senkung des Sympthotonus der Blutdruck, sowie die Inzidenz von Panikstörungen und Insomnien signifikant gesenkt werden können (Hering et al. 2013).



## 2 Ziele der Arbeit

Da es bereits einige Studien über das autonome Nervensystem bei Magersüchtigen gibt, die teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen, war es Ziel unserer Studie, vegetative Veränderungen bei Anorexie-Patientinnen genauer zu erfassen und die Adaptierbarkeit des ANS bei vagaler Stimulation zu untersuchen. Dazu führten wir eine Messung verschiedener autonomer kardialer und respiratorischer Parameter bei den Betroffenen sowie bei normalgewichtigen Kontrollpersonen durch. Dies geschah sowohl unter Ruhebedingungen als auch während eines langsamen Atemmanövers. Nachfolgend analysierten wir die Veränderungen.

Eine zentrale Frage der Arbeit soll es sein, zu untersuchen ob die verringerte Hauttemperatur bzw. die kalten Akren von einem erhöhtem Sympathotonus verursacht werden. Durch Ableitung verschiedener autonomer Parameter lässt sich ermitteln in welche Richtung die autonome Dysbalance im Vergleich zu den Kontrollpersonen verändert ist.

Besonders betrachteten wir dabei die hauptsächlich vagal gesteuerte Herzfrequenzvariabilität und die rein sympathisch gesteuerte Hautleitfähigkeit. Des Weiteren bestimmten wir bei einigen Studienteilnehmerinnen ergänzend zur Detektion von Unterschieden in der autonomen Balance die Konzentration der Katecholamine im peripheren Blut.

Es war uns zudem ein Anliegen, die erhobenen Ergebnisse mit den zahlreichen vorherigen Studien zu diesem Thema sowie mit autonomen Veränderungen bei anderen psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung zu setzen bzw. zu vergleichen. Nicht zuletzt wollten wir die Assoziation zu weiteren psychiatrischen Komorbiditäten näher betrachten.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienteilnehmerinnen

#### ***3.1.1 Patientinnen mit Anorexia nervosa***

Für die Studie konnten wir 40 anorektische Patientinnen rekrutieren. Die teilnehmenden Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena. Unter Beachtung der Ausschlusskriterien, des Alters, der Medikation und der Komorbiditäten (siehe Kap. 3.1.3) konnten wir die Daten von 24 Patientinnen mit Anorexia nervosa im Alter von 17 bis 48 Jahren (Durchschnittsalter:  $26.6 \pm 8.6$  Jahre) verwenden. Der mittlere BMI betrug  $15.8 (\pm 1.1)$  kg/m<sup>2</sup>.

Das Vorliegen einer Anorexia nervosa wurde durch einen Facharzt für Psychiatrie diagnostiziert, wenn die Symptome der Patientinnen den Kriterien des DSM-IV und des ICD-10 entsprachen (Tab. 1).

Bei 19 Patientinnen fand zudem nach der Ruhemessung die Messung der Parameter unter einem langsamen Atemmanöver statt, welches eine vagale Stimulation darstellen sollte, sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration an Katecholaminen im peripheren Blut. Davon wurden elf Patientinnen in die Auswertung einbezogen.

Zur Beurteilung des psychischen Zustandes der Patientinnen wurden psychometrische Testverfahren, wie die Kurzfassung des "Eating disorder Inventory 2 (EDI-2)" von Garner (1991) und der "Beck Depression Inventar Test (BDI)" von Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, (1961) mit allen Probandinnen durchgeführt.

Mittels einer Wärmebildkamera wurde bei 13 der untersuchten Patientinnen weiterhin die Temperatur der Handinnenfläche untersucht. Von diesen Messungen wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien zehn in die Auswertung einbezogen.

Zwei der Studienteilnehmerinnen wurden wiederholt gemessen, wobei bei einer davon aufgrund von mehreren vorhandenen Ausschlusskriterien keine der beiden Messungen in die Wertung eingeschlossen wurde. Bei der anderen Patientin wurden nur die zweite Messung mit in die Studie miteinbezogen, da bei dieser Messung die

vagale Stimulation sowie die Katecholaminkonzentration im peripheren Blut miterfasst wurde.

### 3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

An der Studie beteiligten sich 41 gesunde Kontrollpersonen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten wir die Daten von 24 gesunden Probanden im Alter von 17 bis 48 Jahren (Durchschnitt:  $25.9 \pm 6.3$  Jahre), die nach den Kriterien Alter und Größe mit den Patientinnen gematcht wurden, zum Vergleich heranziehen.

Bei 20 Kontrollpersonen fand nach der Ruhemessung die vagale Stimulation durch das Atemmanöver statt, wobei die Ergebnisse bei 14 der gemessenen Personen mit in die Auswertung einbezogen wurde. Die Katecholaminkonzentration wurde bei 18 der teilnehmenden Kontrollpersonen bestimmt und bei zwölf ausgewertet.

Die Kriterien Alter und Größe stellten die Hauptkriterien zur Rekrutierung dar. Der Durchschnitts-BMI lag bei  $22.5 (\pm 2.1)$  kg/m<sup>2</sup>. Zwölf der gesunden Teilnehmer füllten ebenfalls zur Beurteilung des psychischen Zustandes das psychometrische Testverfahren EDI - 2 von Garner (1991), 23 das BDI von Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh (1961) aus.

Mithilfe einer Infrarotlichtkamera wurde bei zehn der untersuchten Kontrollpersonen die Temperatur der Handinnenfläche untersucht, davon wurden acht in die Auswertung einbezogen.

Nachfolgend sind tabellarisch klinische und demographische Daten der Studienteilnehmerinnen aufgeführt (Tab. 4).

**Tabelle 4:** Klinische und demographische Daten der Studienteilnehmerinnen.

	Kontrollen	Patientinnen
<b>Teilnehmer</b>	n = 24	n = 24
weiblich/männlich	24/0	24/0
Alter $\pm \sigma$	$25.88 \pm 6.29$	$26.58 \pm 8.63$
Größe	$1.66 \pm 0.06$	$1.68 \pm 0.07$
Body Mass Index $\pm \sigma$	$22.51 \pm 2.05$	$15.82 \pm 1.05$

<b>Schulabschluss</b>	n = 24	n = 23
8. Klasse	n = 0	n = 1
10. Klasse	n = 2	n = 7
Abitur	n = 22	n = 15
<b>Raucher/ Nichtraucher</b>	n = 2/22	n = 7/17
<10 Zigaretten/ d	n = 2	n = 1
10-20 Zigaretten/d	n = 0	n = 5
>20 Zigaretten/d	n = 0	n = 1
<b>Medikamenteneinnahme</b>	n = 18	n = 14
<b>Komorbiditäten</b>	n = 5	n = 17
<b>davon psychisch</b>	n = 1	n = 17
Ängste	n = 0	n = 7
Depressive Störungen	n = 1	n = 9
Suchterkrankungen	n = 0	n = 3
Zwangsstörungen	n = 0	n = 1
<b>Psychischer Zustand</b>	n (BDI) = 23, n (EDI) = 12	n (BDI und EDI) = 21
BDI	3.83 ± 3.76	21.95 ± 9.62
EDI gesamt	123.58 ± 31.51	219.05 ± 54.79
EDI Schlankheitsbestreben	14.08 ± 5.84	28.38 ± 11.76
EDI Bulimie	10.75 ± 2.63	15.52 ± 7.75
EDI Unzufriedenheit Körper	19.42 ± 9.41	34.05 ± 7.66
EDI Ineffektivität	17.08 ± 4.54	36.38 ± 12.34
EDI Perfektionismus	15.25 ± 4.83	23.00 ± 7.88
EDI Misstrauen	13.00 ± 3.44	21.76 ± 7.91
EDI Interozeptive Wahrnehmung	15.17 ± 4.90	35.48 ± 9.93
EDI Angst vor Erwachsenwerden	18.83 ± 6.07	24.48 ± 8.16

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

Patientinnen und Kontrollpersonen mit fehlerhaften Messungen und Komorbiditäten mit Auswirkungen auf das ANS, wie gastrointestinalen Schmerzen oder einer autonomen Funktionsstörung des Gastrointestinaltrakts sowie relevanten Herzrhythmusstörungen wie einem inkompletten Rechtsschenkelblock wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Eine Behandlung mit Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Venlafaxin, Mood-Stabilizern wie Lithium oder eine (Vor)behandlung mit hohen Dosen an trizyklischen Antidepressiva wie Doxepin,

welches eine nachgewiesene Auswirkung auf das autonome Nervensystem hat, sowie Tianeptin, welches als seltene Nebenwirkung eine der Anorexie ähnlichen Symptomatik verursachen kann, wurden ebenfalls aus der Auswertung ausgeschlossen (Khaykin et al. 1998, Vandel et al. 1999). Auch Patientinnen über 48 Jahren und Patientinnen mit einem BMI >17.5 wurden nicht ausgewertet. Da bei Männern der Sympathotonus im Vergleich zu Frauen bei einigen Erkrankungen erhöht ist (Voss et al. 2011), und von der Anorexia nervosa weitaus mehr Frauen betroffen sind, haben wir männliche Probanden aus der Studie ausgeschlossen, um die Ergebnisse nicht durch Geschlecht basierte Differenzen zu verfälschen.

Zudem galt das Vorliegen einer weiteren psychischen Erkrankung, welche nachgewiesene Auswirkungen auf das autonome Nervensystem hat, wie einer aktuellen schweren depressiven Episode, einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung oder Schizophrenie, als Ausschlusskriterium (Bär 2015, Schumann et al. 2017, Weinberg et al. 2009).

Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, in den zwei Stunden vor der Untersuchung auf Koffein, Nikotin, schwere körperliche Betätigungen und größere Mahlzeiten zu verzichten.

Vor der Teilnahme an der Studie wurden sowohl die Patientinnen als auch die gesunden Kontrollpersonen mündlich und schriftlich über die Art, die Durchführung, die Dauer und die Zielsetzung der Studie informiert. Bei Einwilligung des Probanden, wurde diese durch eine Unterschrift dokumentiert. Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena äußerte keine Bedenken in Zusammenhang mit der Durchführung der Untersuchung.

### **3.2 Ablauf der Untersuchung**

Vor der Untersuchung füllten die Studienteilnehmerinnen ein Stammdatenblatt aus zur Dokumentation allgemeiner Angaben wie Schul- und Berufsausbildung und derzeitiger Tätigkeit, des aktuellen Status (Befinden, Konsum von Drogen etc. in den letzten zwei Stunden), Gewohnheiten (Alkohol-, Nikotin-, Drogen- und Kaffeeconsum, Sport), Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Allergien, der familiären Situation sowie einer möglichen Schwangerschaft.

Zudem erfolgte vor der eigentlichen Messung das Ausfüllen der EDI-2 und BDI-Fragebögen zur Erfassung des psychischen Zustandes.

Schließlich wurde die Messung durchgeführt, wobei zuerst eine kurze Basisuntersuchung erfolgte, welche eine Messung von Gewicht, Größe, Taillen- und Hüftumfang beinhaltet. Anschließend wurde der CO-Gehalt in der Atemluft gemessen. Diese Messung wurde am Ende der Untersuchung wiederholt. Dann erfolgte die Testung selber, die ca. 15 Minuten dauerte und in Ruhezustand und liegender Position vorgenommen wurde. Die hierbei angelegten nicht-invasiven Untersuchungsgeräte, welche zum Monitoring angelegt wurden, beschreibe ich im Folgenden.

Am Oberkörper wurden drei EKG-Elektroden angelegt, je eine im dritten Interkostalraum rechts, auf dem Sternum und im vierten Interkostalraum in der hinteren Axillarlinie links. Über dem Bauch sowie über dem Brustkorb wurden zwei Atemgurte befestigt. Zwei Blutdruckmanschetten wurden an Oberarm und Mittel- und Ringfinger der linken Seite angebracht. Zur Messung der Herzfrequenz diente eine PPG-Elektrode am rechten Daumen, um die elektrodermale Aktivität zu messen wurden je zwei Elektroden an beiden Händen befestigt, eine am Thenar und eine am Hypothenar. Die Gewebepерfusion wurde mittels einer hochsensitiven LDF-Sonde am linken Unterarm gemessen. Die Temperaturmessung erfolgte durch zwei Sonden, je eine an der linken Handinnenseite und unter der linken Achsel.

Während des Betrachtens einer Ellipse wurde die Pupillenweite durch eine Kamera untersucht.

Die Teilnehmer wurden gebeten, während der Messung nicht zu sprechen, normal zu atmen, sich möglichst wenig zu bewegen und nicht einzuschlafen.

Bei 19 Patientinnen und 20 Kontrollpersonen erfolgte nach der ca. 15-minütigen Ruhemessung das Monitoring mit den oben beschriebenen Untersuchungsgeräten während eines Atemtests mit ca. zweiminütigem tiefen Ein- und Ausatmen.

Außerdem wurde bei 19 Patientinnen und 18 Kontrollpersonen eine venöse Blutabnahme zur Messung der Konzentration von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) im Blut durchgeführt.

Die Untersuchung nahm insgesamt ca. 40 bis 50 Minuten in Anspruch.

In einer gesonderten Untersuchung wurde bei einigen Probanden (zehn Patientinnen, acht gesunde Kontrollpersonen) weiterhin mittels einer Wärmebildkamera des Typs FLIR-E60 die Temperatur der Handinnenflächen bestimmt.

### 3.3 Beschreibung der Untersuchungsgeräte

#### 3.3.1 Untersuchung mit dem Biopac und iView-System

Für die Messung wurden die Patientinnen und Kontrollpersonen mithilfe des Biopac-Systems untersucht. Dieses besitzt durch seine fehlende Invasivität, seine einfache Handhabung und die Möglichkeit der synchronen Ableitung von multiplen Signalen sehr gute Voraussetzungen zur Erfassung der autonomen Aktivität. Bei der Untersuchung wurden in unserer Studie die folgenden Module verwendet, welche zur Messung der in der Tabelle links vermerkten Parameter genutzt werden (Tab. 5).

**Tabelle 5:** Auflistung der im Biopac- und iView-System verwendeten Module.

Parameter	Einheit	Signal/ Modul	System
Herzrate	Bpm	ECG 100C	Biopac
Herzratenvariabilität	ms, ms <sup>2</sup> /Hz	ECG 100C, NIBP 100D, DA 100C	
Elektrodermale Aktivität	nS	GSR 100C	
Atemfrequenz	Atemzüge/min	RSP 100C, TSD 201	
In- und Expirationszeit	ms	RSP 100C, TSD 201	
Axilläre und brachiale Temperatur	°C	SKT 100C	
Systolischer und diastolischer Blutdruck	mmHg	NIBP 100D, DA 100C	
Baroreflexsensitivität	ms/mmHg	NIBP 100D, DA 100C	
Blutdruckvariabilität	mmHg <sup>2</sup> /Hz	NIBP 100D, DA 100C	
Pupillendurchmesser	mm	ET	iViewX
Pupillenunruhe	mm/min	ET	

Legende: ECG100 – *electrocardiogram amplifier module*; Bpm – *Beats per minute*; ms – Millisekunden; Hz – Hertz (1/s); GSR100C – *electrodermal activity amplifier module*; nS – Nanosiemens; RSP100C – *respiration pneumogram amplifier module*; TSD201 – *respiration transducer*; SKT 100C – *skin temperature amplifier module*; °C – Grad Celsius; NIBP100D – *non invasive blood pressure monitoring system*; mmHg – Millimeter-Quecksilbersäule; DA100C – *differential amplifier module*; ET – *eye tracking module*; mm = Millimeter.

Bei unserer Messung wurde ein 1-Kanal-EKG mit Hilfe von drei Ag/AgCl-Spotelektroden, je eine im dritten Interkostalraum rechts, auf dem Sternum und im vierten Interkostalraum in der hinteren Axillarlinie links, abgeleitet. In der folgenden Abbildung ist ein Beispiel für ein ursprünglich abgeleitetes EKG und darunter eine EKG-Welle mit einer durch den R-Wellendetektor verarbeiteten EKG-Welle dargestellt (Abb. 7).



**Abbildung 7:** 1-Kanal EKG, oben: ursprüngliches EKG, unten: durch R-Wellendetektor verarbeitete EKG-Welle modifiziert aus (Kremer 2018).

Mittels der R-Wellendetektor-Funktion können geglättete positive Peaks bei Detektion einer R-Welle erzeugt werden. Dies ist für die Berechnung von BPM (beats per minute) und IBI (inter-beat-interval calculation) nützlich, da Komponenten der Wellenform entfernt werden, die für Peaks gehalten werden könnten. Auf Basis des ermittelten EKG können der Abstand zwischen den R-Zacken der jeweiligen aufeinander folgenden elektrischen Herzaktionen ermittelt und die Parameter der HRV kalkuliert werden.

Die elektrodermale Aktivität wurde mittels des GSR100C-Verstärkermoduls gemessen. Hierzu wurden je zwei Elektroden an beiden Händen angebracht, eine jeweils am Thenar, eine am Hypothenar. Daraus wurden tonische (Skin Conductance Level SCL) und phasische Werte (Skin Conductance Response SCR) extrahiert.

Das RSP100C-Atempneumogramm-Verstärkermodul arbeitet mit dem TSD201 Atmungswandler zur Messung der Bauch- oder Thoraxausdehnung und –kontraktion. Es dient der Messung der In- und Expirationszeit sowie der Atemfrequenz.

Der Transducer filtert die meisten Störungen des Signals aufgrund von artifiziellen Brust- und Bauchbewegungen heraus.



Das SKT100C Hauttemperaturverstärkermodul ist ein Differenzialverstärker, der speziell für die Haut- und Kerntemperatur- und Atmungsüberwachung entwickelt wurde. Hiermit wurden über zwei Sonden die axilläre und brachiale Temperatur an der linken Körperhälfte abgeleitet.

Mittels des NIBP100D Blutdruckmesssystems ist eine genaue nichtinvasive und kontinuierliche Blutdruckmessung möglich. Das System gibt eine kontinuierliche Blutdruckwellenform aus, die ähnlich einer direkten arteriellen Druckwellenform ist. Der Monitor zeigt Werte für den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck sowie die Herzfrequenz an. Auch eine Beat-to-Beat-Analyse wird durchgeführt. Das System verwendet dabei eine Doppel-Finger-Manschette, die Kalibrierung erfolgt über eine Blutdruckmanschette um den Oberarm der Patientin. Damit die Belastung der Finger durch die Okklusion nicht zu groß ist, wird während der Untersuchung zwischen den beiden Fingern gewechselt. Mittels des DA100C-Moduls wird das Signal verstärkt (Kremer 2018).

In unserer Studie wurde das Biopac-System mit dem iViewX-System kombiniert, um als weitere autonomen Parameter die Veränderungen des Pupillendurchmessers, welcher durch das vegetative Nervensystem moduliert wird, sowie die Pupillenunruhe, welche den Vagotonus widerspiegelt (Schumann et al. 2015), zu erfassen. Die Messung erfolgte mittels eines MRI-Scanners (magnet resonance imaging) durch ein *eye tracking module*. Die Augen wurden durch Infrarot-Licht von einer Infrarot-sensitiven Kamera beleuchtet. Durch Augen und Gesicht findet eine Reflexion des Lichts statt, die Pupillen absorbieren es hingegen, wodurch zwei dunkle Ellipsen mit hohem Kontrast auf dem Bildschirm entstehen. Über eine Bildanalyse-Software wird der Mittelpunkt der Pupille ermittelt und über ein Eye-Tracking-Algorithmus auf die Bildposition des MRI-Scanners abgebildet (SensoMotoricInstrumentsGmbH 2014).

### **3.3.2 Psychometrische Testverfahren**

#### **3.3.2.1 Eating Disorder Inventory (EDI)**

Der Eating Disorder Invention Fragebogen wurde zu Beginn der 80er Jahre entwickelt und ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen, der die typischen psychopathologischen Merkmale von essgestörten Patienten in Bezug auf das pathologische Essverhalten und auf andere relevante Problembereiche erfassen soll (Garner et al. 1983). Die

Werte der internen Konsistenzen, welche durch Cronbachs  $\alpha$  beschrieben werden, sind für die Patienten bei den Teilskalen größer als 0,76 und somit als hoch einzustufen. Der Fragebogen besteht aus 64 Fragen, die zu acht Skalen zusammengefasst werden, wobei jede Skala zwischen sechs und zehn Items umfasst (Kappel et al. 2012):

(1) SS: Schlankheitsbestreben

Starke Beschäftigung mit Diäten, gedankliche Fixierung auf Gewicht und die Angst vor einer Gewichtszunahme als Kardinalsymptom der Essstörung

(2) B: Bulimie

Vorhandensein von Heißhungeranfällen, zur Stellung der Diagnose der Bulimia nervosa und zur Differenzierung des bulimischen vom restriktiven Subtyp der Anorexia nervosa

(3) UK: Unzufriedenheit mit dem Körper

Misst Unzufriedenheit mit allgemeiner körperlicher Gestalt und mit Größe von Körperteilen als zentrales Merkmal für Patienten mit Bulimia oder Anorexia nervosa

(4) I: Ineffektivität

Gefühl von Unzulänglichkeit, Leere und mangelnder Kontrolle über das eigene Leben, Selbstwertdefizit, bei Ätiopathogenese der Essstörungen von hoher Bedeutung (Hood et al. 1982)

(5) P: Perfektionismus

Streben nach persönlicher Bestleistung, Glauben, dass nur höchste Standards bezüglich persönlicher Leistung akzeptiert und von anderen erwartet werden, kritische Grundbedingung bei Entwicklung der Anorexia und Bulimia nervosa (Slade 1982)

(6) M: Misstrauen

Distanzierung und Abneigung enger Beziehungen, bei Entstehung und Aufrechterhaltung von Essstörungen wichtig (Strober und Goldenberg 1981)

(7) IW: Interozeptive Wahrnehmung

Unsicherheit und Besorgnis bezüglich Wahrnehmung und Einschätzung von Empfindungen und Gefühlszuständen, Hunger und Sättigung, an Entwicklung und Aufrechterhaltung von Essstörungen beteiligt (Garfinkel et al. 1978)

(8) AE: Angst vor dem Erwachsenwerden

Wunsch, sich in Sicherheit der Kindheit zurückzuziehen, nach Crisp (1965, 1980) zentrale Psychopathologie der Anorexia und Bulimia nervosa, Abmagerung als Mechanismus um Erwachsenwerden und damit verbundene Übernahme von Verantwortung entgegenzuwirken (Crisp et al. 1980)

Der EDI wurde schnell zu einem international anerkannten Verfahren und kam bei klinischen Studien standardmäßig zum Einsatz. 1991 stellte Garner dann eine zweite erweiterte Version des Tests vor, den EDI-2. Hierbei wurden die bisherigen 8 Skalen unverändert und vollständig übernommen, bei der Langfassung allerdings um 27 zusätzliche Items ergänzt, die zu drei neuen Skalen zusammengefasst werden: Askese, Impulsregulation und soziale Unsicherheit.

Damit besteht die Langfassung des EDI-2 aus 91 Fragen und elf Skalen. Da diese Erweiterung jedoch nur zu einer geringen Verbesserung des EDI-2 geführt haben, wird der Nutzen für die Therapieforschung und den klinischen Alltag kritisch diskutiert (Eberenz und Gleaves 1994). Wir haben darum in unserer Studie die Kurzform verwendet.

Die Probanden müssen die Fragen durch Ankreuzen auf einer sechsstufigen Skala beantworten, wobei sie zwischen „immer“, „meistens“, „oft“, „manchmal“, „selten“ und „nie“ auswählen können. Dabei gibt es positiv gepolte Items, bei denen die Antwort „immer“ einer auffälligen, also für Patienten mit einer Essstörung typischen, Antwort entspricht und mit sechs bewertet wird und die Antwort „nie“ mit null. Bei negativ gepolten Items verhält es sich genau umgekehrt. Durch Aufsummieren aller Itemscores erhält man die Skalenwerte, wobei Schablonen genutzt werden, um zu erkennen, zu welchen Skalen die jeweiligen Items gehören. Mithilfe einer Perzentilentabelle kann vom Skalenwert auf den dazugehörigen Prozentrang geschlossen werden. Es kann auch ein Gesamtwert des EDI-2 gebildet werden durch Summation der einzelnen Skalen, dieser weist zwar eine gewisse prädiktive Validität auf, ein höherer EDI-2-Gesamtwert spiegelt also ein höheres Ausmaß an Psychopathologie wieder, allerdings ist er inhaltlich nicht mehr sinnvoll, da die einzelnen Skalen relativ unabhängige Merkmale beschreiben (Kappel et al. 2012).

### **3.3.2.2 Becks-Depressions-Inventar (BDI)**

Das Becks-Depressions-Inventar gehört zu den meist verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumenten bei der Erfassung der Schwere der depressiven

Symptomatik bei Erwachsenen und Jugendlichen. Er wird in einem Altersbereich von 13 bis 80 Jahren eingesetzt. Durch seine klare Struktur ist er schnell und einfach anwendbar. Das BDI wurde 1961 eingeführt, wobei die Items nach inhaltlichen und klinischen Aspekten der Depression konstruiert wurden. Bei den 21 Items des BDI und den dazugehörigen Aussagen handelt es sich um klinische Symptombeschreibungen ohne Zugehörigkeit zu einer bestimmten Theorie der Depression. Diese Items waren:

1. Depressive Stimmung,
2. Pessimismus,
3. Versagensgefühle,
4. Selbstunzufriedenheit,
5. Schuldgefühle,
6. Bestrafung,
7. Selbstablehnung,
8. Selbstbeschuldigungen,
9. Suizidvorstellungen,
10. Weinen,
11. Reizbarkeit,
12. Sozialer Rückzug,
13. Entschlusslosigkeit,
14. Veränderung des Körperbilds,
15. Arbeitsschwierigkeiten,
16. Schlafstörungen,
17. Ermüdbarkeit,
18. Appetitverlust,
19. Gewichtsverlust,
20. Beschäftigung mit körperlichen Symptomen,
21. Libidoverlust (Beck et al. 1961).

Bei den meisten Items müssen die Probanden zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen, die Punktwerten von null bis drei entsprechen und durch aufsteigende Schwere der Symptomatik charakterisiert sind. Werte von mindestens 18 Punkten gelten als signifikant erhöht, bei elf bis 17 Punkten liegt in der Regel eine milde bis mäßige depressive Symptomatik vor. Depressive erreichen meist Werte von über 20. Eine Metaanalyse ergab einen  $\alpha$  Koeffizienten von 0,86 für psychiatrische Patienten (Barkmann et al. 2010, Hautzinger et al. 2012, Beck et al. 1988).

### 3.3.3 Untersuchung mit der Wärmebildkamera

In einer weiteren Messung erfolgte bei einigen der Studienteilnehmerinnen mittels einer Wärmebildkamera des Typs FLIR-E60 die Bestimmung der Temperatur der Handinnenflächen. Bei den Probanden wurden jeweils drei Bilder der rechten Handfläche angefertigt. Der Abstand der Kamera zur Unterlage betrug etwa 45 cm, die Auflösung 320 mal 240 Pixel. Mittels der Software FLIR Tools (Version 5.1.15036.1001) wurden die mittels der Infrarotlichtkamera gewonnen Bilder anschließend analysiert. Hierbei wurden die maximalen und minimalen Temperaturpunkte sowie die durchschnittliche Temperatur der Handinnenfläche und Fingerbeere des dritten Fingers ermittelt. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden anatomische Landmarken wie die Fingergrundgelenke und das Karpalband genutzt und mithilfe einer Ellipse ein Bereich der Handinnenfläche ausgewählt. Mit Unterstützung der oben genannten Software erfolgte schließlich die Analyse dieses Bereiches, nachfolgend wurden die Daten gemittelt und verglichen (m.b.H 2016).

## 3.4 Beschreibung der Analysemethoden

Zu Beginn möchte ich tabellarisch die verwendeten Analysemethoden inklusive der damit untersuchten Parameter und deren Bedeutung auflisten.

**Tabelle 6:** Analysemethoden und verwendete Parameter.

Analysemethode	Parameter	Bedeutung
Herzratenvariabilität	mHR	Herzschläge pro Minute
	sdNN	Gesamtvariabilität der Herzrate
	RMSSD	parasympathischer Wert der Zeitdomäne
	LFn	sympathischer Wert der Frequenzdomäne
	HFn	parasympathischer Wert der Frequenzdomäne
	HR_LF/HF	heart rate low frequent/ high frequent, sympathovagale Balance
	CE_HR	compression entropy
	RSA	respiratorische Sinusarrhythmie
Blutdruck	mSB	mittlerer systolischer Blutdruck
	mDB	mittlerer diastolischer Blutdruck

Baroreflex	BRSb/t	Baroreflexsensitivität für bradykarde/ tachykarde Werte
Temperatur	mTemp	mittlere Handtemperatur
	TempA	axilläre Temperatur
	TempB	brachiale Temperatur
Atemzykluszeiten	RspRate	Atemfrequenz
	Tinsp	Zeit des inspiratorischen Anteils des Atemzyklus
	Texsp	Zeit des expiratorischen Anteils des Atemzyklus
	Tinsp/Texsp	Ratio aus Inspirationszeit und Expirationszeit
elektrodermale Aktivität	EDA	Hautleitniveau
	SCL (l/r)	skin conductance level/ tonische Hautleitfähigkeit links/ rechts
	SCF (l/r)	skin conductance response/ phasische Extraktionen Hautleitfähigkeit links/ rechts
Pupillendurchmesser	PUI (l/r)	Pupillenunruhe links/ rechts
	DIA (l/r)	Pupillendurchmesser links/ rechts
	iDIA (l/r)	initialer Pupillendurchmesser links/ rechts

Abkürzungen: mHR – *mean heart rate* (mittlere Herzfrequenz); *sdNN* – Standardabweichung der Normal-zu-Normal-Intervalle; RMSSD – *root mean square of successive differences*; LF – normiertes LF-Spektrum der HRV; HF<sub>n</sub> – normiertes HF-Spektrum der HRV; LF/HF – *heart rate low frequent/ high frequent*: Quotient aus LF- und HF; CE<sub>HR</sub> – *compression entropy heart rate*; RSA – respiratorische Sinusarrhythmie; mSB – mittlerer systolischer Blutdruck; mDB – mittlerer diastolischer Blutdruck; BRSb - Baroreflexsensitivität für bradykarde Werte; BRSt - Baroreflexsensitivität für tachykarde Werte; mTemp – *mittlere Handtemperatur*; TempA – axilläre Temperatur; TempB – brachiale Temperatur; RspRate – Atemfrequenz; Tinsp – Inspirationszeit; Texsp – Expirationszeit; Tinsp/Texsp – Quotient aus In- und Expirationszeit; EDA – elektrodermale Aktivität; SCL – *skin conductance level*; SCF – *skin conductance response*; PUI– Pupillenunruhe; DIA - Pupillendurchmesser; iDIA – initialer Pupillendurchmesser

### **3.4.1 Temperatur**

Die Thermoregulation unterliegt einer multifaktoriellen Steuerung, unter anderem führt die Steigerung des Sympathotonus durch Vasokonstriktion zu einer Erniedrigung der peripheren Hauttemperatur (Schmidt et al. 2000). In unserer Studie erfolgte die Erfassung der Hauttemperatur durch zwei unabhängige Untersuchungen, einerseits mittels axillären und brachialen Temperatursonden des Biopac-Systems, andererseits durch eine Infrarotlichtkamera. Die erhobenen Daten wurden gemittelt und miteinander verglichen.

### **3. 4. 2 Herzratenvariabilität**

Unter der Herzratenvariabilität (HRV) versteht man die Fähigkeit des Herzens, den zeitlichen Abstand von einem Herzschlag zum nächsten ständig belastungsabhängig zu variieren, um sich wechselnden Anforderungen anzupassen (Steier et al. 2010).

Der Sinusknoten, welcher als Schrittmacher des Herzens fungiert, besitzt intrinsische Aktivität, die Herzrate wird allerdings durch in- und externe Stimuli, welche auf die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus Einfluss nehmen, moduliert. Die HRV spiegelt dabei größtenteils den Vagotonus wider, eine Verminderung ist also Zeichen einer Reduktion der parasympathischen Aktivität bei sympathischer Dominanz. Die HRV ist zudem ein guter Marker zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos. Sie wird auch als Prognosemarker bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise Schlaganfällen, Epilepsie, Parkinson oder Multiple Sklerose diskutiert, wobei eine Veränderung der HRV, meist im Sinne einer Verringerung, mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Cygankiewicz und Zareba 2013).

Auch bei einigen psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie kommt es zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Reduktion der HRV (Bär et al. 2007). Während des Alkoholentzugssyndroms kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität, allerdings ist diese nicht mit den klassischen Parametern der autonomen Aktivität messbar und führt somit nicht zu Veränderungen der HRV. Dies liegt unter anderem an einer autonomen Dysregulation durch Alkoholmetabolitbedingte Schädigung neuronaler Strukturen (Bär et al. 2006b).

Die HRV gilt als einfacher und gut messbarer Parameter zur Bestimmung der autonomen Aktivität, da er einfach und mittels nicht-invasiver Methoden zu bestimmen ist. Bei der Analyse der HRV unterscheidet man prinzipiell zwischen linearen und

nichtlinearen Analysemethoden. Ausgangspunkt für die Bestimmung der einzelnen Parameter der HRV ist die EKG-Aufzeichnung. Mittels einer R-Zacken-Detektion werden die R-Intervalle als Tachogramm dargestellt. Artefakte sowie Extrasystolen müssen vor der mathematischen Analyse manuell eliminiert werden (Hottenrott 2002).

### **3.4.2.1 Zeitdomäne und Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität**

Bei den linearen Analysemethoden kann man die Zeit- von der Frequenzdomäne abgrenzen. Die Zeitdomäne gilt als einfachster Parameter zur Bestimmung der HRV, da es sich um statistische Berechnungen aufeinanderfolgender RR-Intervalle handelt, die stark miteinander korrelieren (z.B. sdNN, RMSSD). Hierbei werden die RR-Intervalle nach ihrem zeitlichen Auftreten dargestellt und anhand dessen verschiedene Parameter berechnet (Francesco et al. 2012).

Unter der sdNN (standard deviation of normal to normal RR-interval) versteht man die Gesamtvariabilität der Herzrate, welche als Standardabweichung der über 24 Stunden gemittelten RR-Intervalle definiert ist.

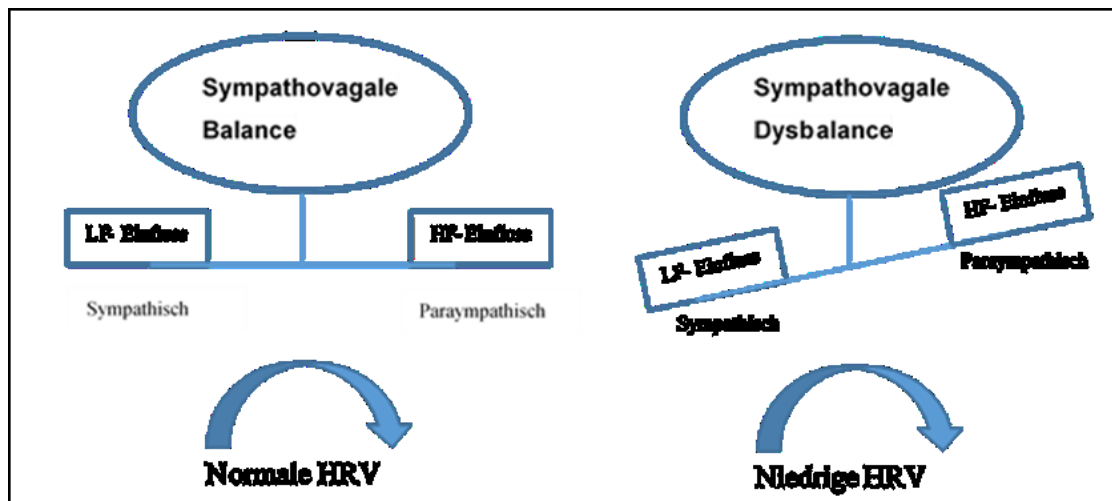
Die RMSSD (root mean square of successive differences) beschreibt die Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervall und spiegelt den vagalen kardialen Einfluss wider (Berntson et al. 2005, Cygankiewicz und Zareba 2013).

Durch die mittels der RSP100 ermittelten Atemzykluszeiten kann die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bestimmt werden. Diese beschreibt einen größtenteils vagal vermittelten Anstieg der Herzfrequenz bei Inspiration und Verlangsamung des Herzschlags bei Expiration. Im EKG ist sie durch eine Verkleinerung der RR-Abstände bei Inspiration und Vergrößerung bei Expiration zu detektieren (Thiriet 2013).

Frequenzbereichsindizes sind komplexere Indizes, die auf Spektralanalyse basieren und meist verwendet werden, um die Auswirkung des autonomen Nervensystems auf die HRV (LF, HF, HF / LF-Verhältnis) zu bewerten. Sie geben Informationen darüber, wie die HRV in Abhängigkeit von der Frequenz verteilt ist. Der am häufigsten verwendete Ansatz zur Berechnung von Spektralindizes basiert auf der schnellen Fourier-Transformation (FFT). Die Gesamtleistung der RR-Intervallvariabilität ist die Gesamtvarianz und entspricht der Summe der vier Spektralbänder LF (low frequency),



HF (high frequency), VLF (very low frequency) und ULF (ultra low frequency). Während die HF-Komponente kurzzeitige Fluktuationen beschreibt und hauptsächlich durch den Vagotonus moduliert wird, wird bei der Pathogenese des LF angenommen, dass es sympathovagal beeinflusst wird und mit der Baroreflexsensitivität korreliert. Bei Langzeitaufzeichnungen gibt die LF-Komponente vor allem Aufschluss über die sympathische Aktivität. Durch das LF/HF-Verhältnis wird die sympathovagale Balance beschrieben. Unter Ruhebedingungen und bei Gesunden überwiegt LF leicht, weshalb das Verhältnis von LF/ HF gewöhnlich zwischen eins und zwei liegt (Francesco et al. 2012, Hottenrott 2002, Mazurak et al. 2011). In der Abbildung 8 ist der Einfluss des ANS auf die HRV graphisch dargestellt.



**Abbildung 8:** Darstellung der Veränderung der sympathovagalen Balance unter LF- und HF-Einfluss modifiziert aus (Hottenrott 2002). Bei Überwiegen des „low frequency“-Anteils kommt es zu sympathovagaler Dysbalance mit Verringerung der HRV.

### 3.4.2.2 Nichtlineare Analyse der Herzratenvariabilität

Die nichtlinearen Analysemethoden sind neuere Methoden um die HRV zu bestimmen. Sie sollen komplexe Interaktionen verschiedener Variablen und die autonome Regulation erfassen. Es fehlen aber noch Studien an großen Patientenpopulationen zur Bestätigung von deren Evidenz (Francesco et al. 2012). Bei unserer Studie wurde beispielsweise die compression entropy als nichtlinearer Analyseparameter verwendet, welche ein Maß für den Grad der Unregelmäßigkeit oder Zufälligkeit innerhalb einer Reihe von Daten darstellt.

### **3.4.3 Baroreflexsensitivität**

Durch den Baroreflex soll eine kurzfristige Regulation des Blutdrucks bewirkt werden. Hierdurch werden bei Steigerung des Blutdrucks Pressorezeptoren gereizt, welche den Sympathikus hemmen und die vagale Aktivität verstärken (Huppelsberg und Walter 2013). Eine verstärkte Baroreflexsensitivität (BRS) ist Ausdruck einer erhöhten Aktivität des Parasympathikus. In unserer Studie wurde sie getrennt für tachykarde und bradykarde Herzratenwerte bestimmt. Im Gegensatz zur HRV, welche die tonische vagale Aktivität darstellt, erfasst die BRS die phasische bzw. reflektorische Vagalaktivität (Lüderitz 2013).

### **3.4.4 Katecholaminwerte**

Bei einigen Patientinnen und Kontrollpersonen wurde zur weiteren Untersuchung der autonomen Aktivität als Maß für das sympathische Aktivitätslevel die Katecholaminkonzentration im Blut bestimmt. Die Einheit bei der Bestimmung der Adrenalin- und Noradrenalkonzentration war pg/ml. Normalwerte sind dabei für die Adrenalkonzentration 20-100 pg/ml und für Noradrenalin 100-500 pg/ml (Scriba et al. 2013).

### **3.4.5 Hautleitfähigkeit**

Da die Schweißdrüsen rein durch sympathische Anteile des vegetativen Nervensystems innerviert werden, können durch die Bestimmung des Hautleitniveaus Rückschlüsse auf den Symphotonus gezogen werden. Besonders die tonischen Werte, die als *Skin Conductance Level* bezeichnet werden sind dabei von Bedeutung (Nagai et al. 2004).

### **3.4.6 Pupillenweite**

Die Pupillenweite, welche bei der vorliegenden Arbeit mittels des iVIEW-Systems bestimmt wurde, ist ein einfacher und mittels nicht-invasiver Methoden bestimmbarer Parameter um die autonome Funktion zu erfassen. Eine erweiterte Pupille ist Ausdruck einer erhöhten Aktivität des Sympathikus, der den *Musculus dilatator pupillae*

innerviert. Der parasympathisch innervierte Musculus sphincter pupillae bewirkt eine Miosis (Gekle et al. 2010). Wir haben mithilfe des iVIEW-Systems den initialen und den mittleren Pupillendurchmesser (iDIA, DIA) sowie die Pupillenunruhe (PUI), die als Ausdruck der parasympathischen Aktivität gilt (Schumann et al. 2015), erfasst.

### **3.4.7 Atemmanöver**

Bei einigen Studienteilnehmerinnen wurden zusätzlich mithilfe eines ca. zweiminütigen langsamen Atemmanövers die oben genannten Parameter unter vagaler Stimulation erneut erfasst. Das Ziel dabei lag darin, zu untersuchen, wie die vegetativen Parameter sich unter Einfluss des Parasympathikus verändern.

## **3.5 Statistik**

Bevor mittels multi- und univariater Varianzanalysen die Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe berechnet wurden, wurde für jeden Parameter ein Kolmogorow-Smirnow-Test zur Prüfung der Normalverteilung durchgeführt. Nachfolgend wurden mittels MANOVA (multivariate Analyse der Varianzen) die Unterschiede der Gruppen geprüft, wobei eine simultane Betrachtung mehrerer Variablen erfolgte. Schließlich erfolgte die Durchführung univarianter Varianzanalysen (ANOVAs) um die einzelnen Parameter hinsichtlich der unterschiedlichen Ausprägung in den beiden Gruppen zu untersuchen. Signifikante Veränderungen wurden mittels Boxplots dargestellt. Außerdem wurden bivariate Korrelationen nach Pearson durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern zu evaluieren. Schließlich haben wir noch die Veränderungen der autonomen Parameter durch das Atemmanöver untersucht. Die signifikanten Ergebnisse wurden graphisch mittels Boxplots bzw. Streudiagrammen dargestellt. P-Werte welche  $<0.05$  waren, galten als statistisch signifikant.

## 4 Ergebnisse

In der Multivarianzanalyse (MANOVA) zeigten sich signifikante Unterschiede für den Faktor Gruppe zwischen den Anorexie-Patientinnen und den gesunden Kontrollpersonen ( $F=4.101$ ;  $p < 0.01$ ).

Diese Signifikanz spiegelt einen Unterschied zwischen der Patienten- und alters- und geschlechtsentsprechendem Kontrollkollektiv wieder und erlaubt die Anwendung von univariaten ANOVAs. Tabellarisch werden zu Beginn die mittels t-Tests bzw. univariater ANOVA ermittelten Mittelwerte der verschiedenen Parameter bei Patientinnen und Kontrollpersonen mit Standardabweichung und Signifikanz dargestellt (Tab. 7). Die signifikanten Unterschiede werden anschließend als Boxplot visualisiert. Da gemäß des Kolmogorow-Smirnow-Tests die Werte für RMSSD und SCL nicht normalverteilt waren, haben wir hier die logarithmierten Werte mittels univariater ANOVA analysiert und als Boxplots dargestellt.

Auch die Unterschiede in der Katecholaminkonzentration im Blut, welche allerdings, da sie bei nur elf Patientinnen und zwölf Kontrollpersonen ausgewertet wurde, nicht in die MANOVA einbezogen wurden, sind anhand von Boxplots dargestellt. Die ANOVA zeigt hier signifikante Veränderungen.

Nachfolgend werden die Korrelationen verschiedener autonomen Parameter graphisch als Streudiagramme dargestellt.

Schließlich werden die Veränderungen durch das Atemmanöver in der Patienten- und Kontrollgruppe ebenfalls in Boxplots visualisiert, wobei es insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt ( $F=0.305$ ;  $p > 0.05$ ).

Die Boxplots (Abb. 9-17 und 22-29) zeigen dabei die Verteilung der Daten zwischen der 25. und der 75. Perzentile. Der horizontale Balken markiert den Median. Das Signifikanzniveau ist mit Sternchen zwischen den Boxen eingezeichnet, wobei sich die Signifikanz mit Anzahl der Sternchen steigert (\* bedeutet  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  und \*\*\*  $p < 0.001$ ). Ausreißer werden mit dem Symbol ° dargestellt.

Die Abbildungen 18 bis 21 zeigen in Streudiagrammen die Korrelationen von verschiedenen Parametern. Das Bestimmtheitsmaß wird als  $r^2$  und der Korrelationskoeffizient nach Pearson als  $r$  angegeben. Die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade dar.

**Tabelle 7:** Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben.

Parameter	Kontrollen	Anorexie	Signifikanz
HR	(24) 70.58 ± 4.79	(24) 60.14 ± 6.79	signifikant (p-Wert: 0.000)
Adrenalin	(12) 59.33 ± 7.00	(11) 49.09 ± 14.10	signifikant (p-Wert: 0.047)
Noradrenalin	(12) 246.67 ± 88.35	(11) 461.82 ± 225.82	signifikant (p-Wert: 0.011)
sdNN	(24) 53.98 ± 18.63	(24) 63.03 ± 23.86	n.s. (p-Wert: 0.150)
RMSSD	(24) 46.91 ± 21.09	(24) 62.02 ± 28.04	signifikant (p-Wert: 0.041)
HR_LFHF	(24) 1.05 ± 0.71	(24) 1.04 ± 1.56	n.s. (p-Wert: 0.987)
CE_HR	(24) 0.77 ± 0.08	(24) 0.75 ± 0.06	n.s. (p-Wert: 0.331)
mSB	(22) 103.41 ± 17.83	(23) 94.39 ± 15.87	n.s. (p-Wert: 0.080)
mDB	(22) 65.50 ± 13.03	(23) 62.10 ± 8.05	n.s. (p-Wert: 0.296)
BRSb	(22) 16.58 ± 8.06	(23) 21.21 ± 11.70	n.s. (p-Wert: 0.131)
BRSt	(22) 17.15 ± 9.77	(23) 22.12 ± 12.23	n.s. (p-Wert: 0.141)
Tinsp	(24) 1759.17 ± 335.60	(24) 1715.55 ± 490.42	n.s. (p-Wert: 0.141)
Texsp	(24) 1880.05 ± 363.66	(24) 2249.91 ± 565.83	signifikant (p-Wert: 0.010)
SCFI	(24) 2.90 ± 2.50	(24) 1.92 ± 3.54	n.s. (p-Wert: 0.274)
SCFr	(24) 3.11 ± 3.41	(24) 1.61 ± 4.06	n.s. (p-Wert: 0.174)
SCLI	(24) 7.26 ± 9.15	(24) 3.13 ± 4.46	n.s. (p-Wert: 0.055)
SCLr	(24) 7.01 ± 8.60	(24) 3.13 ± 4.76	n.s. (p-Wert: 0.061)
RSA	(24) 82.09 ± 33.79	(24) 101.00 ± 49.06	n.s. (p-Wert: 0.127)
RspRate	(24) 16.80 ± 2.35	(24) 15.85 ± 3.23	n.s. (p-Wert: 0.248)
PUII	(24) 13.16 ± 3.68	(24) 18.01 ± 17.05	n.s. (p-Wert: 0.186)
PUIr	(24) 12.95 ± 3.50	(24) 17.49 ± 14.65	n.s. (p-Wert: 0.152)

## Ergebnisse

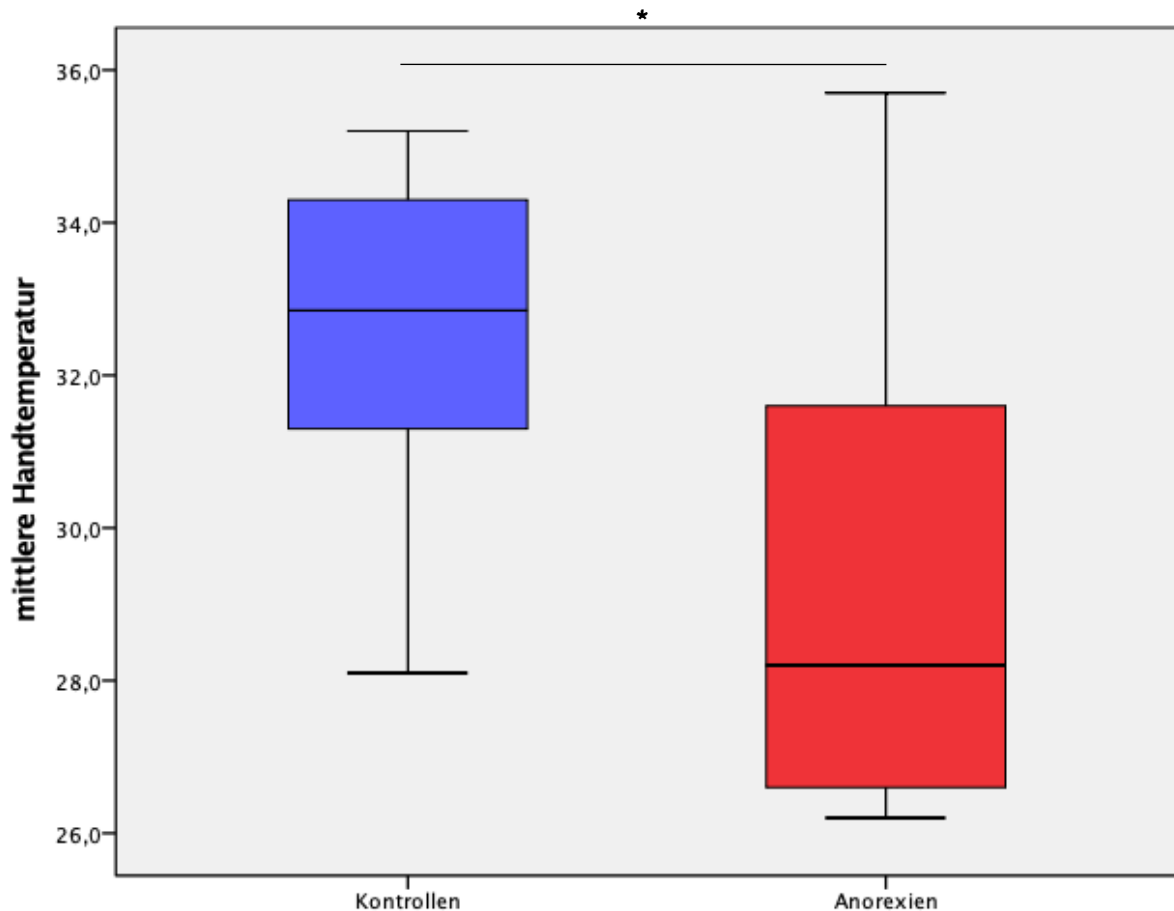
DIAI	(24) 4.18 ± 0.63	(24) 4.15 ± 1.10	n.s. (p-Wert: 0.885)
DIAr	(24) 4.11 ± 0.58	(24) 4.12 ± 1.08	n.s. (p-Wert: 0.973)
iDIAI	(24) 4.39 ± 0.78	(24) 4.10 ± 1.12	n.s. (p-Wert: 0.310)
iDIAr	(24) 4.32 ± 0.75	(24) 4.10 ± 1.13	n.s. (p-Wert: 0.434)
<b>mTemp</b>	<b>(8) 32.53 ± 2.35</b>	<b>(10) 29.39 ± 3.34</b>	<b>signifikant (p-Wert: 0.039)</b>
<b>TempA</b>	<b>(14) 31.93 ± 2.78</b>	<b>(14) 29.48 ± 2.09</b>	<b>signifikant (p-Wert: 0.014)</b>
TempB	(14) 34.22 ± 1.48	(14) 34.02 ± 3.12	n.s. (p-Wert: 0.824)
<b>logRMSSD</b>	<b>(24) 1.62 ± 0.22</b>	<b>(24) 1.75 ± 0.19</b>	<b>signifikant (p-Wert: 0.038)</b>
logmSB	(22) 2.01 ± 0.07	(24) 2.01 ± 0.07	n.s. (p-Wert: 0.071)
<b>logSCLl</b>	<b>(24) 0.61 ± 0.46</b>	<b>(24) 0.25 ± 0.45</b>	<b>signifikant (p-Wert: 0.008)</b>
<b>logSCLr</b>	<b>(24) 0.60 ± 0.47</b>	<b>(24) 0.23 ± 0.46</b>	<b>signifikant (p-Wert: 0.009)</b>

(...): Anzahl der Testpersonen,  $x \pm y$ :  $x$  = Mittelwert,  $y$  = Standardabweichung, Signifikanz wird bei  $p > 0.05$  angenommen, n.s. = nicht signifikant, die signifikanten Werte sind durch dicke Schrift gekennzeichnet

Abkürzungen: mHR – mean heart rate (mittlere Herzfrequenz); sdNN – Standardabweichung der Normal-zu-Normal-Intervalle; RMSSD – root mean square of successive differences; HR\_LFHF - heart rate low frequent/ high frequent, LF – normiertes LF-Spektrum der HRV, HF – normiertes HF-Spektrum der HRV; CE\_HR – Kompressionsentropie der HRV; mSB – mittlerer systolischer Blutdruck; mDB – mittlerer diastolischer Blutdruck; BRSb - Baroreflexsensitivität für bradykarde Werte; BRSt - Baroreflexsensitivität für tachykarde Werte; Tinsp – Inspirationszeit; Texsp – Expirationszeit; SCLl/r – skin conductance level links/rechts; SCFl/r – skin conductance response links/rechts; RSA – respiratorische Sinusarrhythmie; RspRate – Atemfrequenz; PUIl/r– Pupillenunruhe links/ rechts; DIAI/r – Pupillendurchmesser links/ rechts, iDIAI/r– initialer Pupillendurchmesser links/ rechts; mTemp – mittlere Handtemperatur; TempA – axilläre Temperatur; TempB – brachiale Temperatur; logRMSSD – logarithmierte root mean square of successive differences; logmSB – logarithmierter mittlerer systolischer Blutdruck; logSCLl/r – logarithmiertes Hautleitniveau links/ rechts

## 4.1 Temperatur

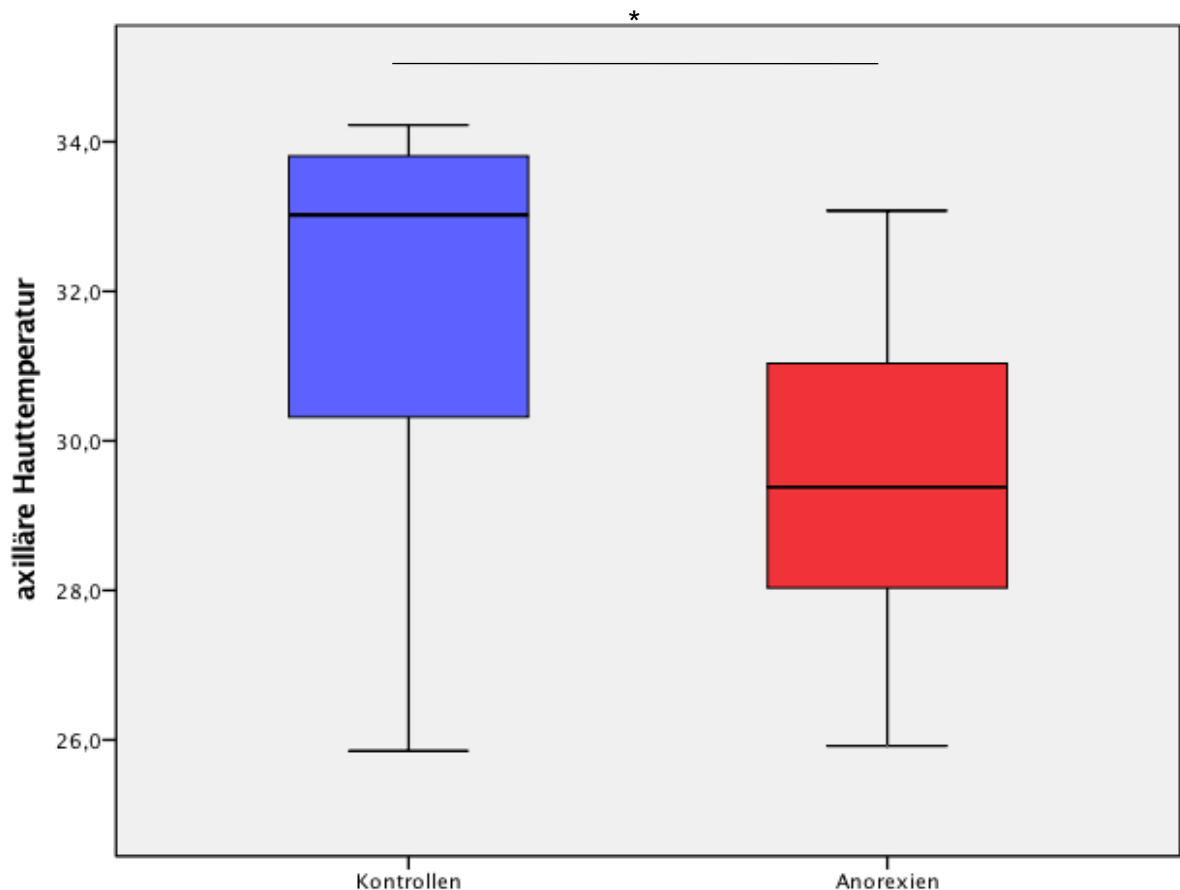
Parallel zu der Untersuchung mittels Biopac-System wurde mittels Wärmebildkamera die Handtemperatur bei Anorexie-Patientinnen sowie größen- und altersgematchten Kontrollpersonen untersucht. Das Patienten- sowie Kontrollkollektiv dieser Studie überschneidet sich mit den durch uns untersuchten Studienteilnehmern. In Abbildung 9 sind die Unterschiede der mittleren Handtemperatur bei unserem Patienten- im Vergleich zum Kontrollkollektiv abgebildet ( $F=1.141$ ;  $p < 0.05$ , Abb. 9).



**Abbildung 9: Vergleich der mittleren Handtemperatur** zwischen Kontrollen und Patientinnen ( $p < 0.05$ ).

Die Handtemperaturen sind als Boxplots dargestellt. Die mittleren Handtemperaturen zeigen sich signifikant erniedrigt in der Gruppe der Patientinnen (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

Im Vergleich dazu sind in Abbildung 10 die Temperaturunterschiede, welche wir mithilfe des Biopac-Systems mittels axillärer Temperatursonden abgeleitet haben, graphisch dargestellt. Die Abbildung 10 zeigt die mittlere axilläre Temperatur bei unserem Patienten- im Vergleich zum Kontrollkollektiv ( $F=0.717$ ;  $p < 0.05$ , Abb. 10).



Patientinnen ( $p < 0.05$ ).

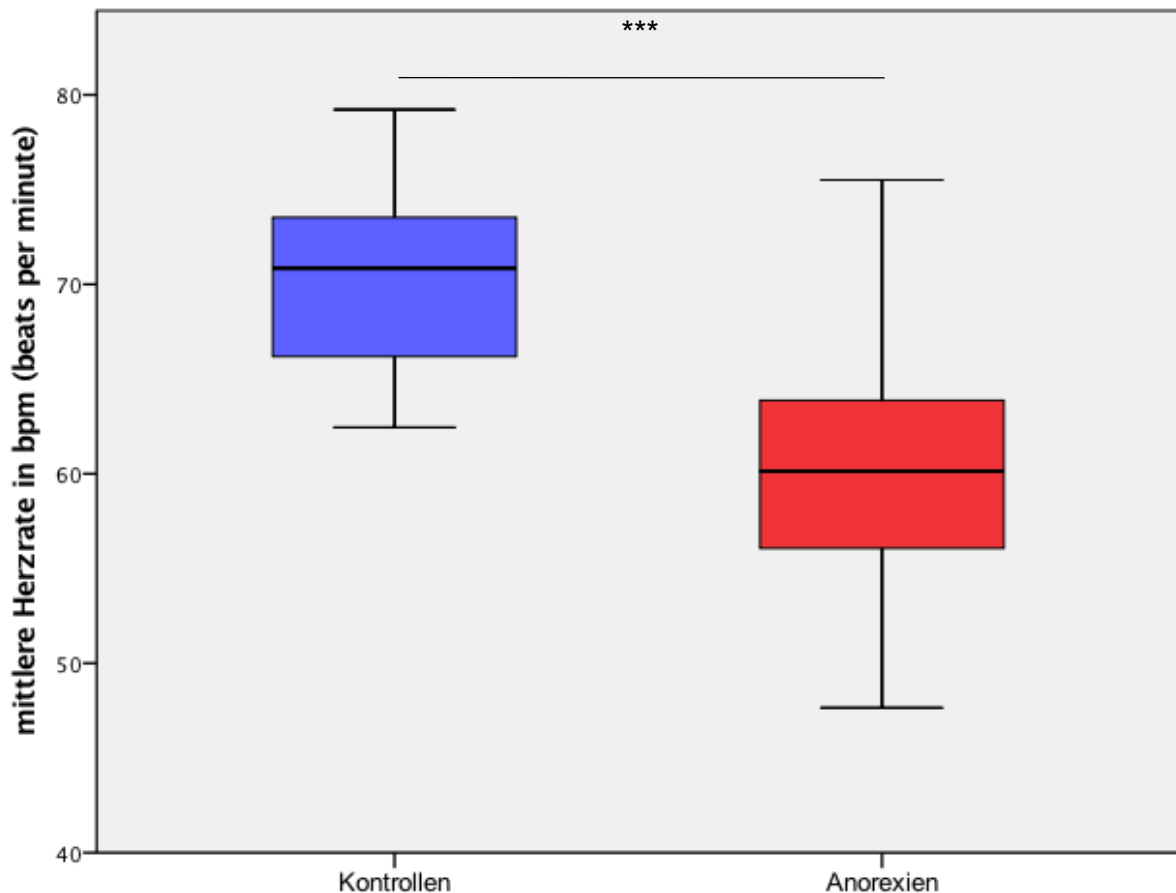
Die mittleren Temperaturen sind als Boxplots dargestellt. Die mittlere axilläre Temperatur zeigt sich signifikant erniedrigt in der Gruppe der Patientinnen (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.



## 4.2 Kardiale Parameter

### 4.2.1 Herzfrequenz

Die Analyse ergab eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant erniedrigte Herzfrequenz bei den anorektischen Patientinnen ( $F=37.946$ ;  $p < 0.001$ , Abb. 11).

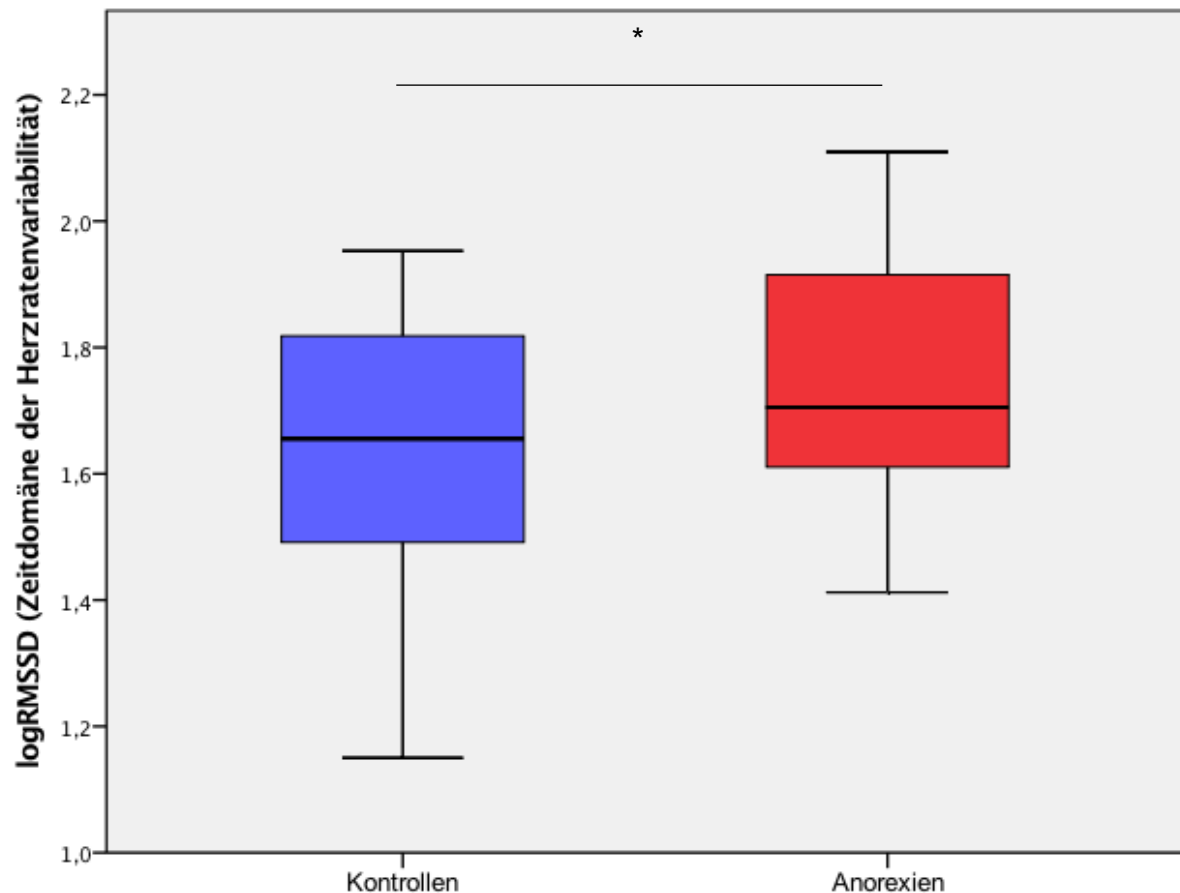


Patientinnen ( $p < 0.001$ ).

Die Herzfrequenzen sind als Boxplots dargestellt. Die mittleren Herzraten zeigen sich signifikant erniedrigt in der Gruppe der Patientinnen (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

#### 4.2.2 Herzratenvariabilität

Der logarithmierte RMSSD, welche die Veränderungen aufeinanderfolgender RR-Intervalle als Ausdruck der parasymphatischen Aktivität misst, war in der Gruppe der anorektischen Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe in der ANOVA signifikant (Abb. 12,  $F=4.546$ ;  $p < 0.05$ ) erhöht.

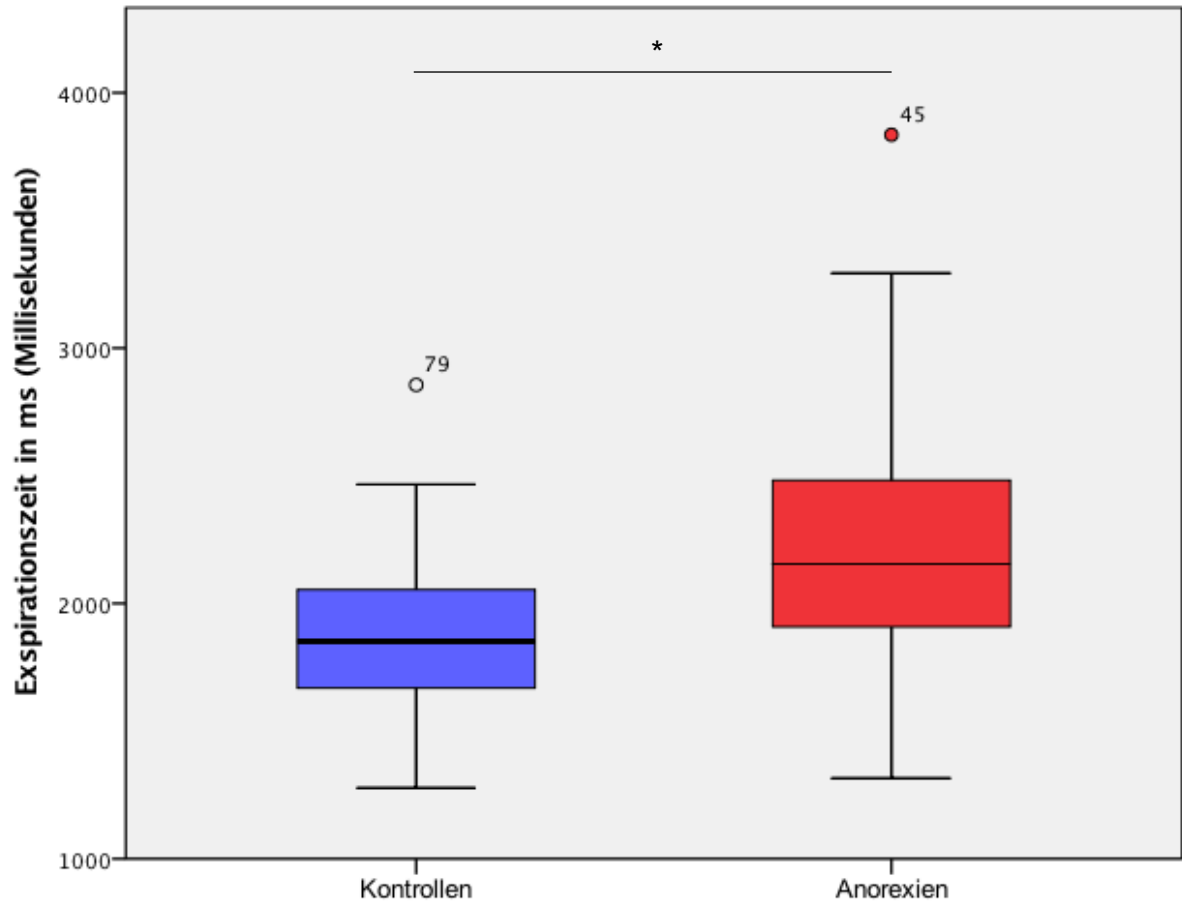


**Abbildung 12.** Vergleich der logarithmierten RMSSD zwischen Kontrollen und Patienten ( $p < 0.05$ ).

Die logarithmierte RMSSD bei Patientinnen und Kontrollpersonen ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich signifikant erhöht in der Gruppe der Patienten (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

### 4.3 Expirationszeit

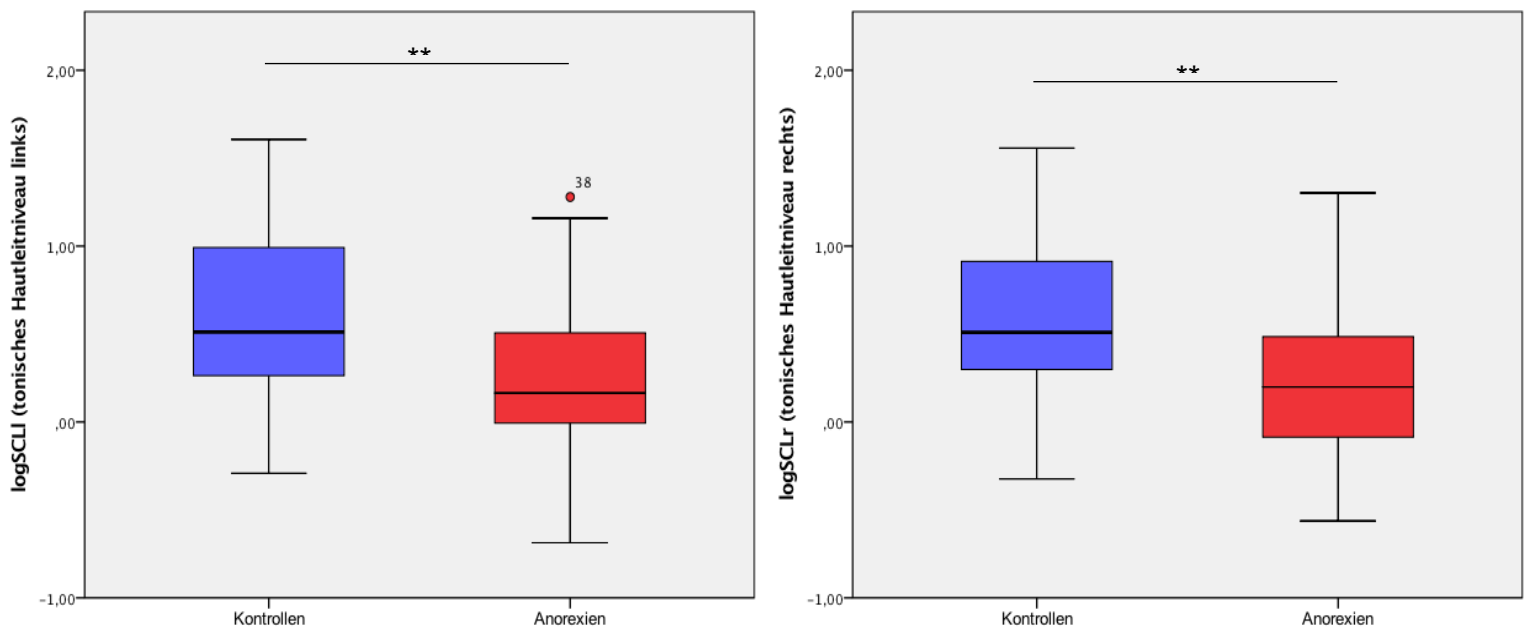
Die Expirationszeit war in der Gruppe der anorektischen Patientinnen im Vergleich mit der Kontrollgruppe in der ANOVA signifikant (Abb. 13,  $F=7.257$ ;  $p < 0.05$ ) erhöht.



Die Expirationszeit bei Patientinnen und Kontrollpersonen ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich signifikant erhöht in der Gruppe der Patienten (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

#### 4.4 Hautleitniveau

Das logarithmierte Hautleitniveau als Ausdruck der Aktivität des Sympathikus war in der Patientengruppe links und rechtsseitig signifikant erniedrigt (logSCL:  $F=7.738$ ; logSCLr:  $F=7.525$ ;  $p < 0.01$ ; Abb. 14 und 15).

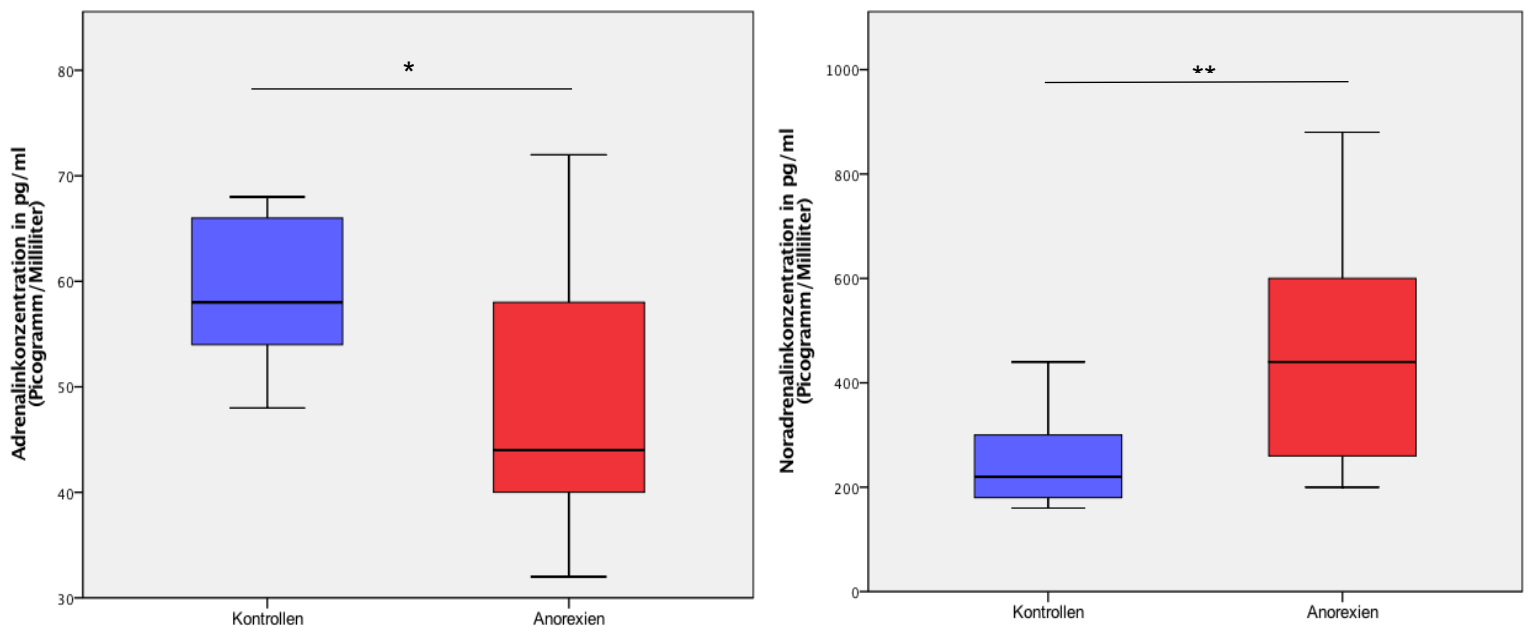


**Abbildung 14 und 15: Vergleich des logarithmierten Hautleitniveaus zwischen Kontroll- und Patientengruppe links (Abb. 14) und rechts (Abb. 15) ( $p < 0.01$ ).**

Die logarithmierte SCL und SCLr ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich signifikant erniedrigt in der Gruppe der Patientinnen (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

## 4.5 Katecholaminkonzentration

Die Konzentration an Adrenalin im Blut war in der Patientengruppe signifikant erniedrigt ( $F=5.006$ ;  $p < 0.05$ ; Abb. 16). Die Konzentration an Noradrenalin im Blut war in der Patientengruppe signifikant erhöht ( $F=9.363$ ;  $p < 0.01$ ; Abb. 17).



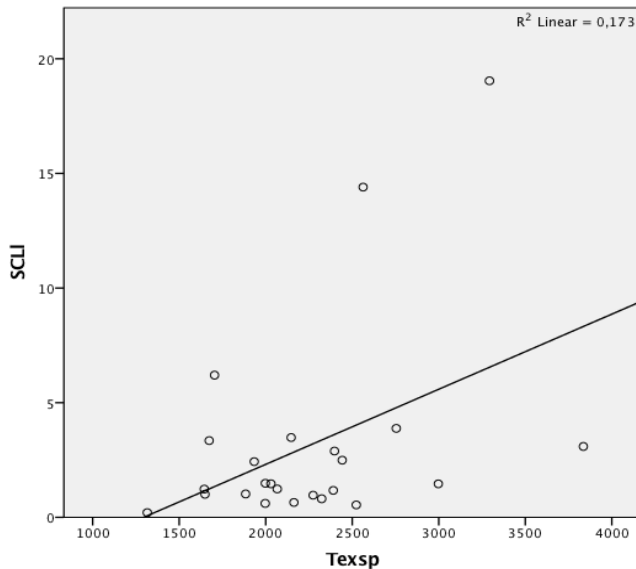
**Abbildung 16 und 17: Vergleich der Adrenalin-konzentration** zwischen Kontroll- und Patientengruppe (Abb. 16,  $p < 0.05$ ) und der Noradrenalin-konzentration (Abb. 17,  $p < 0.01$ ).

Die Katecholaminkonzentrationen bei Patientinnen und Kontrollpersonen sind als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich für Adrenalin signifikant erniedrigt und für Noradrenalin signifikant erhöht in der Gruppe der Patientinnen (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

## 4.6 Korrelationen

### 4.6.1 Hautleitfähigkeit und Expirationsdauer

In der Patientengruppe fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Expirationsdauer und dem Hautleitniveau (Abb. 18  $r = 0.416$ ;  $p < 0.05$ ).

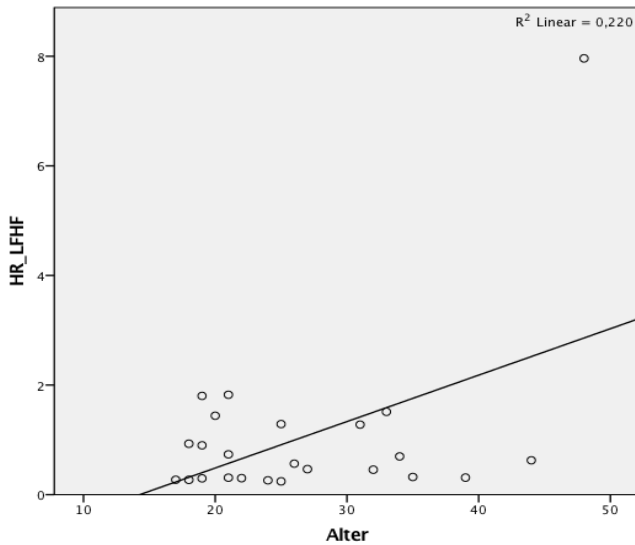


**Abbildung 18:** Korrelation zwischen der Expirationszeit und dem Hautleitniveau in der Patientengruppe ( $p < 0.05$ ).

Die Veränderung des tonischen Hautleitniveaus bei Zunahme der Expirationszeit bei den Patientinnen ist als Streudiagramm visualisiert. Die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade mit der Gleichung  $y = -4,24 + 3,28E-3 \cdot x$  dar. Hier findet sich eine positive Korrelation mit  $r = 0.416$  bei einer Signifikanz von  $p < 0.05$ . Die Hautleitfähigkeit steigt also bei längerer Expirationsdauer.

### 4.6.2 Alter und Herzratenvariabilität

Zudem fand sich in der Patientengruppe eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Quotienten des sympathischen und parasympathischen dominierten Werts der Frequenzdomäne der HRV und dem Alter der Patientinnen (Abb. 19  $r = 0.469$ ;  $p < 0.05$ ).

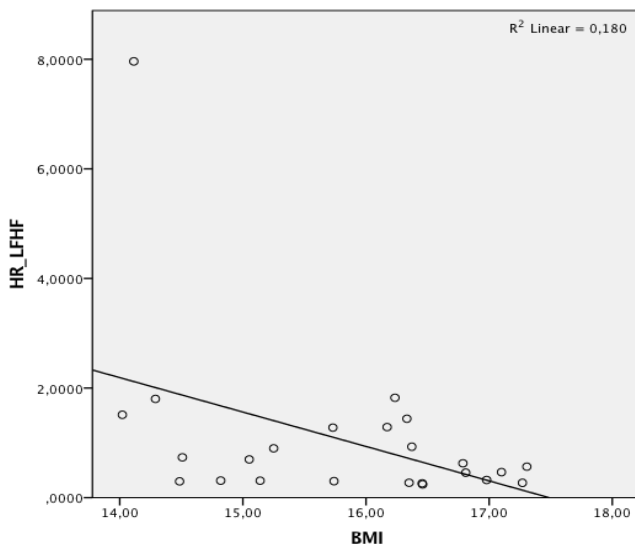


**Abbildung 19:** Korrelation zwischen HR\_LFHF und Alter in der Patientengruppe ( $p < 0.05$ ).

Die Steigerung des Quotienten aus sympathischen/ parasympathischen Werte der Frequenzdomäne bei steigendem Alter bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen ist als Streudiagramm visualisiert. Die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade mit der Gleichung  $y = -1,21 + 0,08 \cdot x$  dar. Hier findet sich eine positive Korrelation mit  $r = 0.469$  bei einer Signifikanz von  $p < 0.05$ . Der Index der Frequenzdomäne zeigt also bei höherem Alter eine sympathische Dominanz der HRV.

## 4.6.3 BMI und Herzratenvariabilität

Es fand sich in der Patientengruppe eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Quotienten des sympathischen und parasympathischen dominierten Werts der Frequenzdomäne der HRV und dem BMI der Patientinnen (Abb. 20  $r = -0.424$ ;  $p < 0.05$ ).

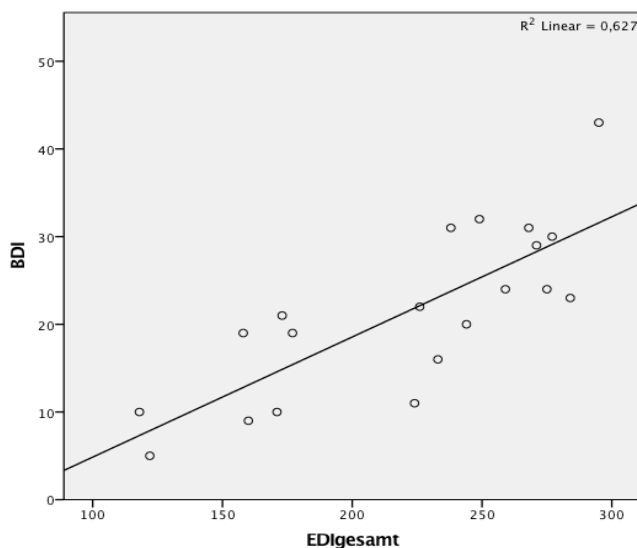


**Abbildung 20: Korrelation** zwischen HR\_LFHF und BMI in der Patientengruppe ( $p < 0.05$ ).

Die Reduktion der sympathischen/ parasympathischen Werte der Frequenzdomäne bei steigendem BMI bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen ist als Streudiagramm visualisiert. Die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade mit der Gleichung  $y = 10,99 - 0,63 \cdot x$  dar. Hier findet sich eine negative Korrelation mit  $r = -0.424$  bei einer Signifikanz von  $p < 0.05$ . Der Index der Frequenzdomäne zeigt also bei höherem BMI eine parasympathische Dominanz der HRV.

### 4.6.4 Psychometrie

Zudem fand sich in der Patientengruppe eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Gesamtpunktzahl im EDI-Fragebogen und der Höhe der Punktzahl im BDI-Fragebogen (Abb. 21  $r = 0.792$ ;  $p < 0.01$ ).



**Abbildung 21: Korrelation** zwischen der Gesamtpunktzahl im EDI und BDI in der Patientengruppe ( $p < 0.01$ ).

Der Zusammenhang der BDI-Punktwerte und Werten im EDI-Test bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen ist als Streudiagramm visualisiert. Die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade mit der Gleichung  $y = -8,85 + 0,14 \cdot x$  dar. Hier findet sich eine positive Korrelation mit  $r = 0.792$  bei einer Signifikanz von  $p < 0.01$ . Die BDI-Werte steigen also bei steigender Punktzahl im EDI-Fragebogen an.



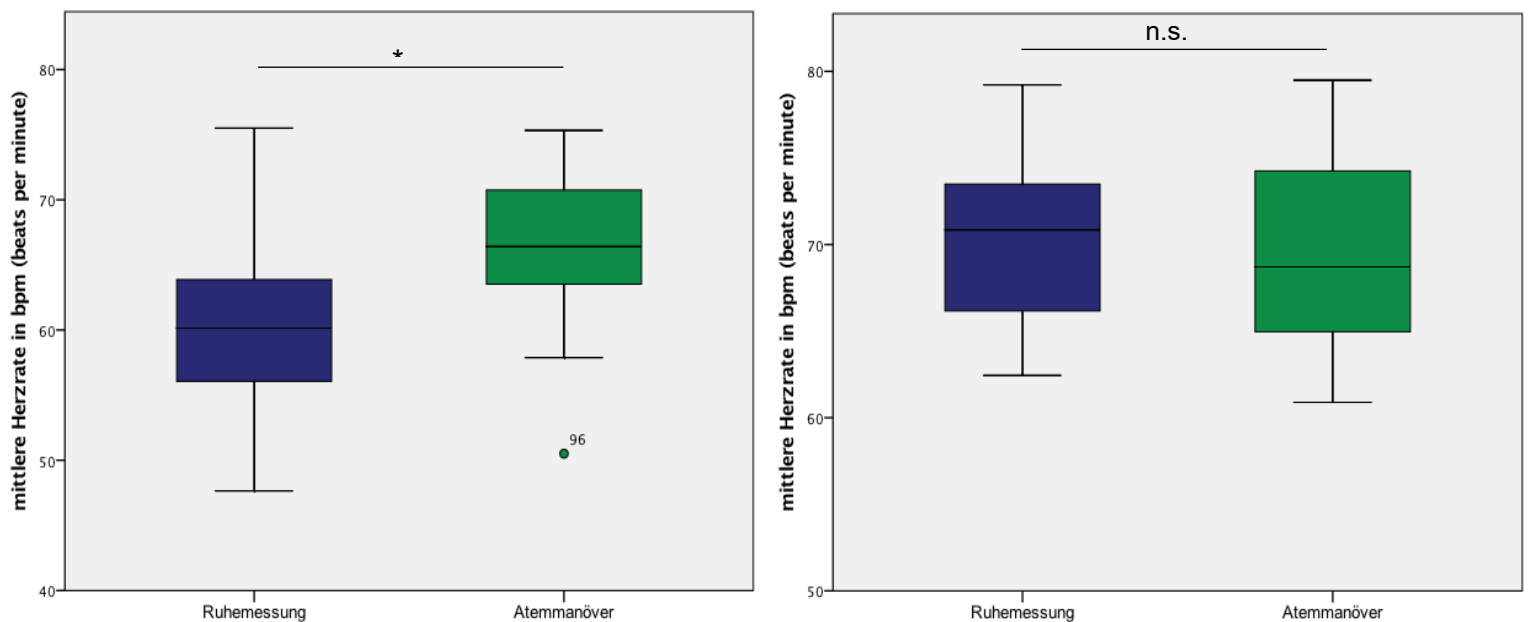
## **4.7 Veränderungen der autonomen Parameter durch Atemmanöver**

### ***4.7.1 Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe***

Durch das vagale Atemmanöver kam es zu Veränderungen der autonomen Parameter in der Patienten- und Kontrollgruppe, wobei jedoch in der ANOVA mit dem Faktor Atmung und der abhängigen Variable Gruppe (Patientinnen/ Kontrollen) insgesamt kein signifikanter Unterschied bei der Veränderung durch das Atemmanöver zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte ( $F=0.392$ ;  $p > 0.05$ ). Dennoch stelle ich die vorliegenden Unterschiede im Folgenden dar.

#### 4.7.2 Veränderung der Herzrate

In der ANOVA mit dem Faktor Atmung konnte in der Patientengruppe eine signifikante Änderung der mHR festgestellt werden, wobei die Herzfrequenz unter dem langsamen Atemmanöver signifikant anstieg ( $F=4.913$ ;  $p < 0.05$ ; Abb. 22). In der Kontrollgruppe konnte ein Abfall der mittleren Herzrate durch das Atemmanöver festgestellt werden, welcher allerdings nicht signifikant war ( $F=0.523$ ;  $p > 0.05$ ; Abb. 23).



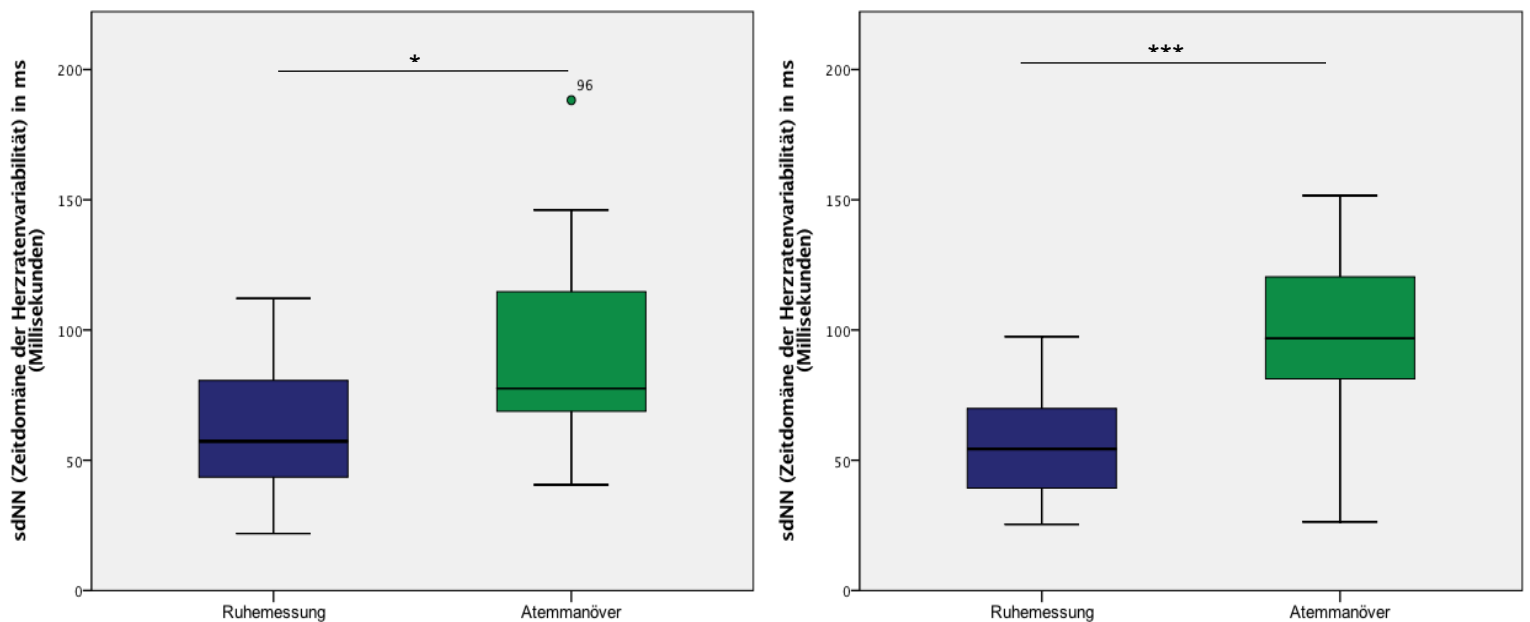
**Abbildung 22 und 23: Veränderung der mHR in Ruhe und unter langsamem**

Atemmanöver in der Patienten- (Abb. 22,  $p < 0.05$ ) und Kontrollgruppe (Abb. 23,  $p > 0.05$ ).

Die mittlere Herzrate im Ruhezustand und unter dem vagalen Atemmanöver ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich bei den Patientinnen signifikant erhöht während des vagalen Atemmanövers (grün) im Vergleich zum Ruhezustand (blau) und bei den Kontrollpersonen erniedrigt. Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

### 4.7.3 Veränderung der sdNN

In der ANOVA mit dem Faktor Atmung kam es in der Patientengruppe zu einem signifikanten Anstieg der sdNN ( $F=7.461$ ;  $p < 0.05$ ; Abb. 24). In der Kontrollgruppe kam es zu einem noch deutlicheren Anstieg der sdNN ( $F=31.925$ ;  $p < 0.001$ ; Abb. 25).

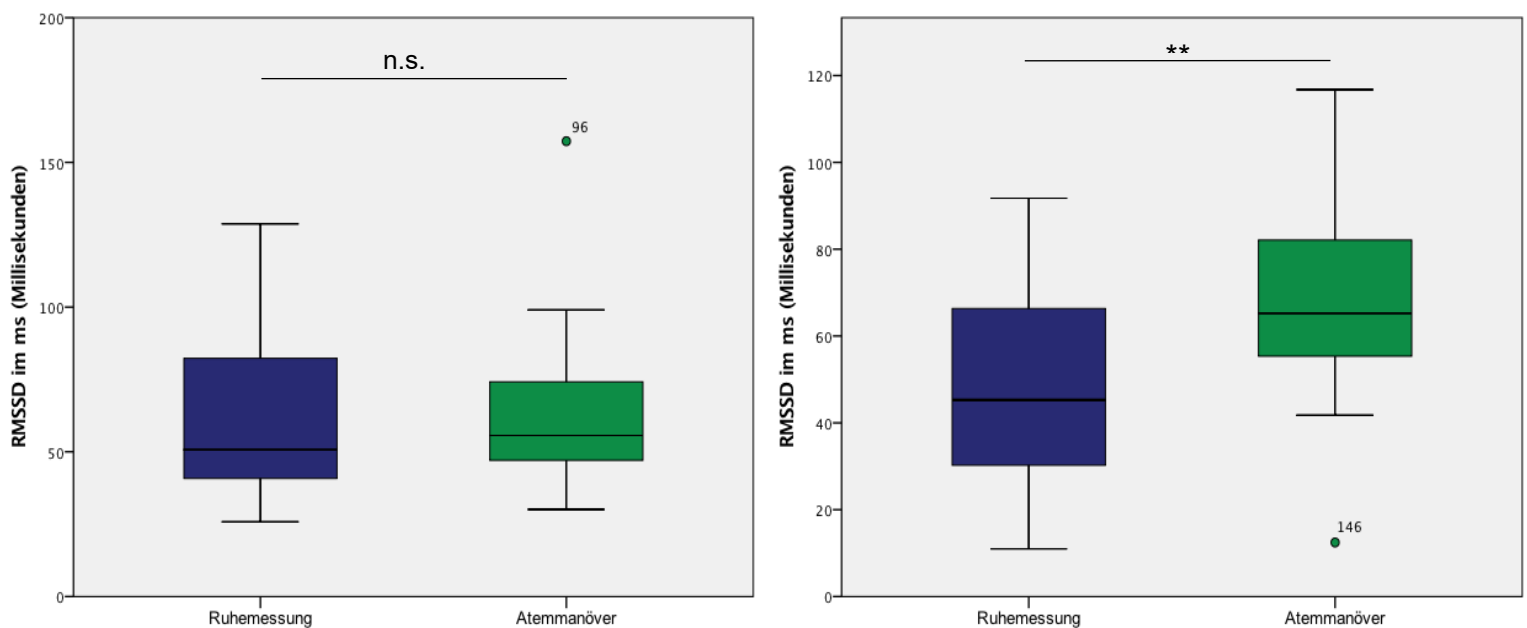


**Abbildung 24 und 25: Veränderung der sdNN in Ruhe und unter langsamem Atemmanöver in der Patienten- (Abb. 24,  $p < 0.05$ ) und Kontrollgruppe (Abb. 25,  $p < 0.001$ ).**

Die sdNN unter Ruhe und unter dem vagalen Atemmanöver ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich in der Patienten- und Kontrollgruppe signifikant erhöht während der langsamen Atmung (grün) im Vergleich zum Ruhezustand (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

#### 4.7.4 Veränderung der RMSSD

In der ANOVA mit dem Faktor Atmung konnte in der Patientengruppe eine nicht signifikante Änderung der RMSSD festgestellt werden, wobei die RMSSD unter dem langsamen Atemmanöver anstieg ( $F=0.219$ ;  $p > 0.05$ ; Abb. 26). In der Kontrollgruppe kam es durch das Atemmanöver zu einer signifikanten Veränderung der RMSSD zu höheren Werten hin ( $F=7.996$ ;  $p < 0.01$ ; Abb. 27).

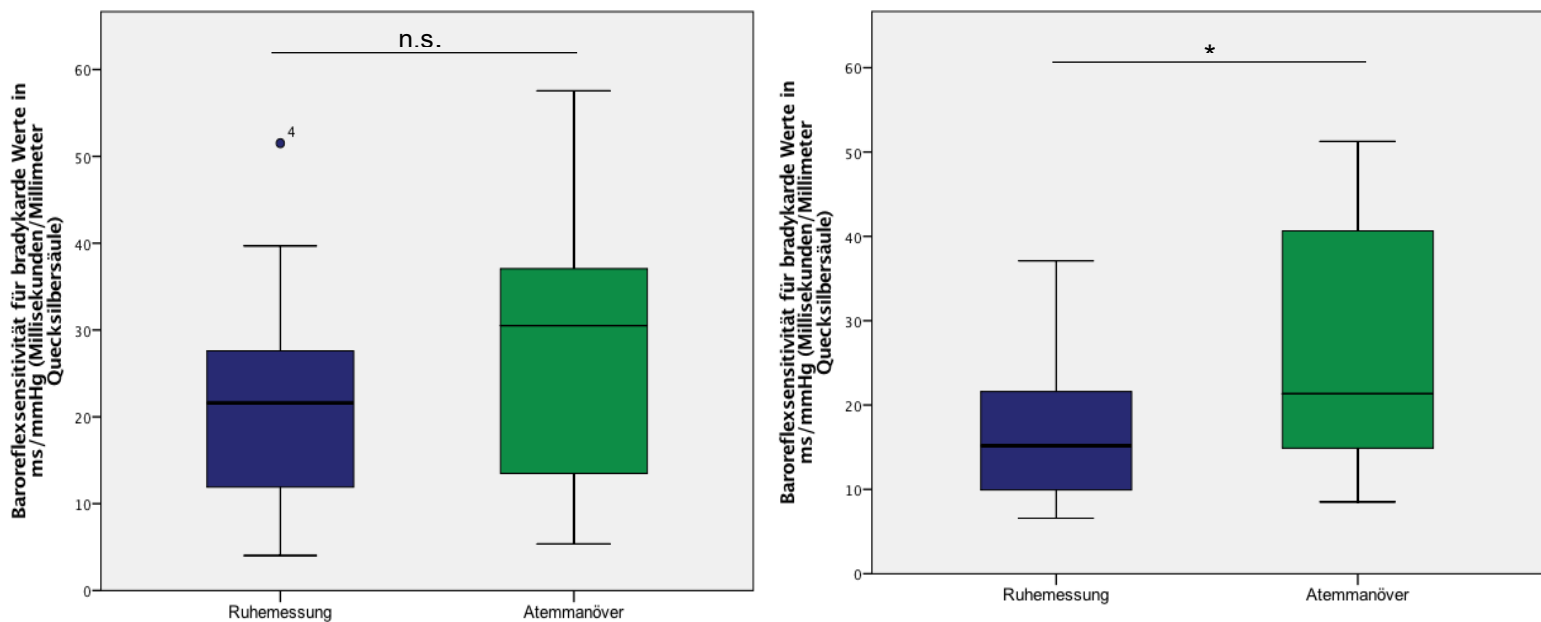


**Abbildung 26 und 27: Veränderung der RMSSD in Ruhe und unter langsamem Atemmanöver in der Patienten- (Abb. 26,  $p > 0.05$ ) und Kontrollgruppe (Abb. 27,  $p < 0.01$ ).**

Die RMSSD unter Ruhe und unter dem vagalen Atemmanöver ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich erhöht während der langsamen Atmung (grün) im Vergleich zum Ruhezustand (blau), wobei bei den Patientinnen der Anstieg geringer als bei den Kontrollpersonen ist. Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

#### 4.7.5 Veränderung der Baroreflexsensitivität

In der ANOVA mit dem Faktor Atmung konnte in der Patientengruppe eine nicht signifikante Änderung der BRSb festgestellt werden, wobei die BRSb unter dem langsamen Atemmanöver anstieg ( $F=2.153$ ;  $p > 0.05$ ; Abb. 28). In der Kontrollgruppe kam es zu einer signifikanten Erhöhung der BRSb unter dem Atemmanöver ( $F=6.126$ ;  $p < 0.05$ ; Abb. 29).



**Abbildung 28 und 29: Veränderung der BRSb in Ruhe und unter langsamem**

Atemmanöver in der Patientengruppe (Abb. 28,  $p > 0.05$ ) und in der Kontrollgruppe (Abb. 29,  $p < 0.05$ ).

Die BRSb unter Ruhe und unter dem vagalen Atemmanöver ist als Boxplot dargestellt. Die Mittelwerte zeigen sich bei den Patientinnen nicht signifikant und bei den Kontrollpersonen signifikant erhöht während der langsamen Atmung (grün) im Vergleich zum Ruhezustand (blau). Die farbigen Felder stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie den Median, o die Ausreißer, – das Minimum und Maximum der Daten, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , n. s. nicht signifikant.

## 5 Diskussion

Die Anorexia nervosa gilt als die psychiatrische Erkrankung mit der höchsten Mortalitätsrate (Casiero und Frishman 2006). Es gibt dafür multiple Gründe, unter anderem sind hier der vermehrte Substanzabusus und das gehäufte Vorliegen an psychiatrischen Komorbiditäten, wie der Depression, welche zu einer erhöhten Suizidalitätsrate führt, zu nennen (Debra L. Franko et al. 2013).

Zu einem erheblichen Anteil sind für die stark erhöhte Sterblichkeit jedoch kardiale Ursachen verantwortlich, welche beispielsweise in Form einer Bradykardie oder einer Hypotension in Erscheinung treten und das Risiko für einen plötzlichen Herztod stark erhöhen (Ravaldi et al. 2003). In älteren Studien wurde dies bereits auf eine vagale Hyperaktivität zurückgeführt. Eine klinische Studie zeigte, dass der Vagotonus bei Anorexie-Patientinnen im Vergleich zu Normalgewichtigen um etwa 30 % erhöht ist (Kollai et al. 1994). Veränderungen der sympathovagalen Balance können also durch Steigerung der kardiovaskulären Mortalität und Erhöhung des Risikos für einen plötzlichen Herztod gravierende Auswirkungen für Patientinnen mit Anorexia nervosa haben (Petretta et al. 1997). Auch aktuellere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bei Anorexia-nervosa-Patientinnen eine vagale Hyperaktivität bei reduzierter sympathischer Antwort vorliegt. In einigen Studien wurde allerdings eine sympathische Dominanz festgestellt (Mazurak et al. 2011), wodurch die teilweise verminderte akrale Temperatur aufgrund von sympathisch vermittelter Zentralisation erklärbar wäre. Um diese teils kontroversen Ergebnisse genauer zu beleuchten und die Frage nach der Richtung der autonomen Dysbalance zu klären, haben wir uns zum Ziel gesetzt, in unserer Studie durch Messung verschiedener autonomer Parameter sowohl im Ruhezustand als auch und unter vagaler Stimulation die Unterschiede des vegetativen Nervensystems genauer zu eruieren. Insbesondere gilt es, zu untersuchen, ob die verminderte Temperatur der Akren bei Patientinnen mit Anorexia nervosa durch einen erhöhten Sympathotonus zu erklären ist. Hierzu wurden verschiedene vegetative Variablen untersucht, um zu erfassen, wie die sympathisch und parasympathisch gesteuerten Parameter im Vergleich zu Normalgewichtigen verändert sind.

Messbar ist diese vegetative Dysregulation mitunter am Herzen, wo eine vagale Hyperaktivität durch eine Verminderung der Herzfrequenz oder Erhöhung der HRV zum Ausdruck kommt. Auch die Baroreflexsensibilität gilt als valider Parameter zur Prüfung der vagalen Aktivität (Ishizawa et al. 2008). Die respiratorische

Sinusarrhythmie gilt ebenfalls als guter Index zur Bestimmung der Aktivität des Parasympathikus (Grossman et al. 2004). Während einige andere Parameter sowohl parasympathisch als auch sympathisch beeinflusst werden, wie die Herzfrequenz oder der Blutdruck (Bommas-Ebert et al. 2011), sind manche Parameter rein durch das sympathische Nervensystem beeinflusst. Hierunter fällt beispielsweise die elektrodermale Aktivität (Mackersie und Calderon-Moultrie 2016), welche bei den Studienteilnehmerinnen ebenfalls erhoben wurde.

### **5.1 Veränderung der Hauttemperatur**

Sowohl in der in Abbildung 9 ausgewerteten Studie, in der mittels Wärmebildkamera die Hauttemperatur gemessen wurde, als auch in unseren Messungen mittels axillärer Temperatursonden und SKT100C-Verstärkern (Abbildung 10) zeigte sich bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa eine Erniedrigung der Hauttemperatur. Da das erniedrigte Hautleitniveau widerlegt, dass der Sympathotonus im Vergleich zu den normalgewichtigen Kontrollpersonen erhöht ist, muss für die erniedrigte Hauttemperatur ein anderer Mechanismus verantwortlich sein. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte in der Veränderung zentraler Regulationsmechanismus liegen. Die Raphe-Kerne, welche in der rostralen Medulla oblongata liegen, sind mitunter an der kutanen Vasokonstriktion beteiligt. Dies geschieht mitunter durch die Ausschüttung von Serotonin bei Kälteexposition im Sinne einer Kälteabwehrreaktion (Morrison und Nakamura 2011). Weiterhin könnte auch eine Veränderung der Hormonlevel (z.B. Schilddrüsenhormone oder Östrogen) für eine Erniedrigung der Körpertemperatur verantwortlich sein. Auch eine Fehlfunktion der Thermoregulation könnte zugrundeliegen, bei verringerter Körperkerntemperatur kommt es bei Anorexie-Patientinnen aufgrund der Dysfunktion der Thermoregulation zu einer verringerten peripheren Temperatur. Andererseits könnte ein reduzierter Körperfettanteil zu einer Erhöhung der Temperaturübertragung an die Haut führen (Chudecka und Lubkowska 2016).

### **5.2 Veränderungen der kardialen Parameter**

Passend zur These, dass bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen der Vagotonus im Vergleich zu Normalgewichtigen erhöht ist, konnten wir eine hochsignifikante

Erniedrigung der Herzfrequenz sowie eine signifikante Erhöhung der HRV in der Patientenpopulation feststellen (Abb. 11 und 12).

Die Aktivität des Sinusknoten, welcher als kardialer Schrittmacher fungiert, wird durch das vegetative Nervensystem beeinflusst. Der Sympathikus wirkt dabei über Noradrenalin auf die  $\beta$ -Rezeptoren positiv inotrop (kontraktilitätssteigernd), sowie positiv chronotrop (herzfrequenzsteigernd) und positiv dromotrop (Erhöhung der Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten). Zusätzlich besitzt der Sympathikus eine positiv lusitrope, also die Relaxationsgeschwindigkeit am Myokard erhöhende, Wirkung. Durch den Parasympathikus erfolgt über cholinerge M2-Rezeptoren eine negativ inotrope (kontraktilitätsvermindernde), negativ chronotrope (herzfrequenzverringende) sowie negativ dromotrope (Erhöhung der Überleitungszeit am AV-Knoten) Wirkung (Behrends 2010). Wenn also die cholinerge gegenüber der noradrenergen Wirkung überwiegt, verringert sich die Herzfrequenz, die Schlagkraft und die AV-Überleitungsgeschwindigkeit. Dies kann Resultat einer vagalen Hyperaktivität, einer Verringerung des Sympathotonus oder ein Zusammenspiel aus beidem sein. In jedem Fall ist es aber Zeichen einer Dominanz des Parasympathikus gegenüber dem Sympathikus.

Eine vagale Hyperaktivität mit Bradykardie kann eine Reduktion der linksventrikulären Masse bedingen, womit eine eingeschränkte diastolische bei regelrechter systolischer Funktion einhergeht. In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass eine parasympathische Dominanz protektiv für Arrhythmien wirken soll, wohingegen ein erhöhter Sympathotonus das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen würde. Bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa scheint die verschlechterte diastolische Funktion allerdings eine Veränderung im Ablauf der diastolischen Füllung nach sich zu ziehen, welche als „restriktives Muster“ bezeichnet wird. Dadurch wird die Füllung des linken Ventrikels verzögert (Algra et al. 1993, Galetta et al. 2003). In der Regel scheint also ein erhöhter Vagotonus protektiv für das kardiovaskuläre Risiko zu wirken, was beispielsweise daran deutlich wird, dass man Herzrhythmusstörungen wie das Kammerflimmern mittels vagaler Stimulation therapiert (Ng 2014), bei Anorexie-Patientinnen scheint dies durch veränderte Füllungsmechanismen nicht der Fall zu sein. Zudem hat eine deutliche Dominanz der parasympathischen Aktivität keine protektive Wirkung mehr, sondern eine Erhöhung des Risikos für bradykarde Herzrhythmusstörungen zur Folge (Lüllmann et al. 2006).



Die Bradykardie ist eine der häufigsten somatischen Manifestationen der Anorexia nervosa. Eine Studie von Yoshida et al. (2006) kam zu dem Ergebnis, dass durch „Auffütterung“ nach einer akuten Episode der Anorexia nervosa die Herzrate massiv ansteigt, was durch eine Steigerung der noradrenergen sympathischen Aktivität bei Verringerung der parasympathischen Aktivität zu erklären ist (Yoshida et al. 2006). Eine Gewichtszunahme sollte deshalb kontrolliert erfolgen und ist für die Verbesserung der Prognose der Patientinnen entscheidend.

Die meisten Patientinnen sind trotz der oftmals deutlichen Verlangsamung des Herzschlags asymptomatisch, außer sie geht mit einem sehr niedrigen Blutdruck oder Arrhythmien einher. Aber auch bei asymptomatischen Patientinnen stellt die Verlangsamung des Herzschlages einen Risikofaktor für letale Arrhythmien dar. Dass die Bradykardie erstes klinisches Zeichen einer Anorexie sein kann sollten sich Ärzte gerade bei Patientinnen im Risikoalter bewusst sein. Bei einer HR von unter 35 bpm sollte eine Aufnahme in die Klinik mit kontinuierlichem Monitoring erfolgen (Yahalom et al. 2013). Neben der Bradykardie kann es bei der Anorexia nervosa auch zu einer erhöhten QT-Variabilität mit verlängertem QT-Intervall kommen, welche mitverantwortlich für Herzrhythmusstörungen sein kann (Koschke et al. 2010).

Die HRV besitzt einen hohen Stellenwert zur Detektion autonomer Veränderungen, da sie einen einfachen Parameter zur Bestimmung der sympathovagalen Balance darstellt. In einer großen Metaanalyse von 2011 wurde die HRV als Index für die autonome Aktivität bei Patientinnen mit Anorexia nervosa untersucht. In den meisten Studien fand sich, wie auch bei unserer Arbeit, eine gesteigerte HRV, messbar beispielsweise an einer RMSSD-Erhöhung (Mazurak et al. 2011). Dies wurde meist als Adaptation an die Malnutrition interpretiert (Galetta et al. 2003).

Die HRV ist nicht nur zur Einschätzung der sympathovagalen Balance eine gute Methode. Viele Studien zeigten, dass eine reduzierte HRV das Mortalitätsrisiko erhöht, da sie das Risiko von tödlichen Herzrhythmusstörungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigert (Lombardi 2002). Eine Einschränkung der HRV ist unabhängig von anderen Risikofaktoren ein Prädiktor für den plötzlichen Herztod (Singer et al. 1988). Die stark erhöhte HRV in der Gruppe der Anorexie-Patientinnen stellt im Gegensatz dazu einen protektiven Mechanismus mit Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen dar. Sie geht aber oftmals mit der oben genannten Bradykardie und

bradykarden Rhythmusstörungen einher, welche wiederum die Mortalität erhöhen. Man kann also feststellen, dass bei der HRV eine u-förmige Verteilung im Hinblick auf die Letalität vorliegt, das heißt, dass sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Werte das kardiovaskuläre Risiko steigern.

Auch wenn die Werte in der MANOVA nicht signifikant waren, so zeigten sich in der Patientengruppe erniedrigte systolische Blutdruckwerte im Vergleich zu denen normalgewichtiger Kontrollpersonen. Dies legt ebenfalls eine Erhöhung des Vagotonus nahe. In einer klinischen Studie an 214 Patientinnen mit Anorexia nervosa fand sich eine Hypotension bei 41,3 % (Miller et al. 2005). Zudem lässt sich die Hypotension durch die Veränderungen der Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im peripheren Blut erklären (siehe Kap. 5.4). Der niedrige Blutdruck ist oftmals assoziiert mit orthostatischer Dysregulation und führt zu vermehrten Synkopen bei Anorexia-nervosa-Patientinnen. Die Orthostase kann als Messwert für die klinische Stabilität verwendet werden, da sich ca. drei Wochen nach einer Gewichtsrehabilitation auf mindestens 80 % des Idealgewichts die orthostatische Dysregulation wieder normalisiert (Katzman 2005).

Die erhöhten RMSSD-Werte, die erniedrigte Herzfrequenz und auch die niedrigeren Blutdruckwerte (allerdings nicht signifikant) bei den Patientinnen im Vergleich zu Normalgewichtigen, welche wir in unserer Studie feststellen konnten, stehen miteinander im Einklang und sprechen stark für eine autonome Dysbalance mit Erhöhung des Vagotonus bei reduziertem Sympathotonus.

### **5.3 Verlängerung der Expirationszeit**

Bezüglich des Atemmusters scheint es bei den Patientinnen Veränderungen zu geben. Die Expirationszeit ist bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen im Vergleich zu den normalgewichtigen Kontrollpersonen signifikant erhöht (Abb. 13). Eine erhöhte Expirationszeit geht normalerweise mit einer Verminderung der Atemfrequenz einher, in unserer Studie war die Atemfrequenz bei den Patientinnen zwar erniedrigt ( $15.85 \pm 3.23$  im Vgl. zu  $16.80 \pm 2.35$  Atemzüge pro Minute), allerdings nicht signifikant ( $p > 0.05$ ). Eine Verringerung der Atemfrequenz spricht ebenso wie die veränderten kardialen Parameter für einen erhöhten Vagotonus. Im Sinne der vagalen „rest and digest“-Aktivierung mit Reduktion des Energieverbrauchs kommt es bei den

Patientinnen zu einer verlangsamten Atmung mit verlängerter Expirationszeit. Die Bradypnoe hat eine Verringerung des Sauerstoffverbrauchs, der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Folge.

Durch modulierende Afferenzen aus der Peripherie sorgt die dorsale respiratorische Neuronengruppe für die Anpassung der Atemfrequenz an die aktuellen Bedingungen. Diese haben eine enge Beziehung zum vegetativen Nervensystem (Huppelsberg und Walter 2013). Bei verlangsamter Atemfrequenz kommt es zur Erhöhung der RSA (Eckberg 2003). Diesem Zusammenspiel von Atmung und Herzfrequenz können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Zum einen könnte ein direkter Einfluss von respiratorischen medullären Neuronen auf kardiomotorische Neuronen vorliegen. Zum anderen könnte eine indirekte Beeinflussung der Herzrate durch Blutdruckveränderungen via Barorezeptoren die Atmung verändern oder eine reflexartige Antwort, welche durch Dehnungsrezeptoren der Thoraxwand vermittelt wird und auf Lungenvolumenzunahme reagiert, ursächlich dafür sein (Hirsch und Bishop 1981). Dehnungsinduzierte inhibitorische Signale können das autonome Nervensystem zurücksetzen und Hyperpolarisationsströme neuronale Elemente in Herz, Lunge, limbischem System und Kortex synchronisieren. Durch die inspiratorische Dehnung werden mittels der langsam adaptierenden Dehnungsrezeptoren (SARs) und durch den Hyperpolarisationsstrom aktivierten Fibroblasten inhibitorische Impulse erzeugt. Durch die folgende Synchronisation geschieht eine Modulation des Nervensystems mit Verringerung der metabolischen Aktivität und somit eine Modifikation des parasympathischen Zustands (Jerath et al. 2006).

### **5.4 Unterschiede des Hautleitniveaus**

Die elektrodermale Aktivität (EDA) ist ein Parameter, welcher rein durch die Aktivität des Sympathikus beeinflusst wird, da die Schweißdrüsen rein durch sympathische Anteile des vegetativen Nervensystems innerviert werden. Durch Bestimmung des Hautleitniveaus können also Rückschlüsse auf den Sympathotonus gezogen werden, wobei hierbei insbesondere die tonischen Werte, welche als Skin Conductance Level bezeichnet werden, von Bedeutung sind (Nagai et al. 2004).

In einer Studie von 1983 wurde bereits eine Veränderung des SCR Bulimia-nervosa- sowie Anorexia-nervosa-Patientinnen vom bulimischen Subtyp festgestellt, wohingegen das SCR beim restriktiven Subtyp keine Veränderung gegenüber

Normalgewichtigen zeigte. Dies legte einen pathophysiologischen Zusammenhang der Bulimia nervosa mit dem bulimischen Subtyp der Anorexia nervosa nahe, da, zumindest was das SCR anbelangt, hier mehr Gemeinsamkeiten vorliegen als bei den Subtypen der Anorexia nervosa untereinander (Calloway et al. 1983).

In unserer Studie ist bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen im Vergleich zu den normalgewichtigen Kontrollpersonen eine signifikante Reduktion der SCL festgestellt worden (Abb. 14 und 15), was klar als Verminderung der peripheren sympathischen Antwort zu interpretieren ist. Dies widerlegt den in einigen Arbeiten gefundenen gesteigerten Sympthotonus bei magersüchtigen Patientinnen (Mazurak et al. 2011).

### **5.5 Veränderung der Katecholaminkonzentration**

Noradrenalin und Adrenalin sind Katecholamine, welche als Transmitter des autonomen Nervensystems wirken. Neuere Studien zeigten, dass Noradrenalin als wichtigster Botenstoff des sympathischen Nervensystems verantwortlich für tonische und reflexive Veränderungen des kardiovaskulären Tonus ist. Adrenalin wird hingegen vom Nebennierenmark abgesondert und als Reaktion auf metabolische oder globale Veränderungen der Homöostase freigesetzt, wie z.B. der Hypoglykämie, oder emotionaler Belastung. Es reagiert eher auf Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System als auf Stressoren im sympathischen Nervensystem. Dies steht im Gegensatz zur Ansicht, dass das sympathische Nervensystem und das adrenomedulläre Hormonsystem als einheitliches „sympathoadrenales System“ wirken (Goldstein 2001).

Adrenozeptoren in den Effektorzellmembranen bestimmen die physiologischen und metabolischen Wirkungen von Katecholaminen. Durch Noradrenalin und Adrenalin werden mittels Adrenozeptoren Herz-Kreislauf-Funktionen beeinflusst.

Noradrenalin und Adrenalin unterscheiden sich in ihrer Wirkung bezüglich der Affinität zu adrenergen Rezeptoren. Während Adrenalin mit allen Adrenozeptoren etwa gleich stark reagiert, wobei es je nach Konzentration verschiedene Affinitäten aufweist, besitzt Noradrenalin eine besonders starke Affinität zu  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren (Holsboer et al. 2008).

Eine Studie aus dem Jahr 2010 kam zu dem Ergebnis einer adrenalen Hyperaktivität bei noradrenerger Unteraktivität bei Anorexia-nervosa-Patientinnen, was an einer Dominanz von Adrenalin gegenüber Noradrenalin im peripheren Blut festgemacht wurde (Lechin et al. 2010). Wir kamen in unserer Studie hingegen zu gegenteiligen

Resultaten. Die NoradrenalinKonzentration war bei den Patientinnen im Vergleich zu den Normalgewichtigen signifikant erhöht (Abb. 17), wohingegen die AdrenalinKonzentration signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe (Abb. 16). Die Überaktivität des noradrenergen Systems bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa könnte die Zentralisation mit Temperaturenniedrigung der Akren erklären, weil durch ein Überwiegen von Noradrenalin gegenüber Adrenalin die vasokonstriktorische  $\alpha$ 1-Komponente überwiegt.

Die bei unseren Patientinnen signifikant erniedrigte Herzfrequenz lässt sich zum einen durch die stark erniedrigte Konzentration von Adrenalin im Blut erklären. Dieses besitzt eine stärkere Affinität zu den  $\beta$ 1-Rezeptoren als Noradrenalin (s. Tab. 3). Seine positiv inotrope Wirkung ist bei verminderter Konzentration reduziert und es kommt zum Abfall der Herzfrequenz. Aber auch die stark erhöhte Konzentration an Noradrenalin, welche kurzfristig zwar herzfrequenzsteigernd wirkt, kann paradoxerweise langfristig über die Barorezeptoraktivierung und die Reduktion der Noradrenalinausschüttung durch verstärkte Stimulation der  $\alpha$ 2-Rezeptoren zu einem Herzfrequenzabfall führen (Karow und Lang-Roth 2013).

Die Veränderung des Hautleitniveaus bei Patientinnen mit Anorexia nervosa lässt sich nicht durch Unterschiede der Katecholaminkonzentration erklären, da die Schweißdrüseninnervation durch cholinerge Transmitter erfolgt (Behrends 2010).

Die noradrenerge Dysregulation kann bei den Betroffenen weiterhin zu erhöhten Angstleveln, gestörter Neuroplastizität und regionaler zerebraler Hypoperfusion führen, was eine Inseldysfunktion bedingen kann. Die daraus resultierende Beeinträchtigung der insulären homunkulären Repräsentation kann die pathognomonische Körperbildverzerrung erklären (Nunn et al. 2012).

In früheren Studien konnte bereits eine verringerte Reaktivität auf Stress bei Patientinnen mit Essstörungen festgestellt werden (Het et al. 2015). Dies könnte mitunter durch die mangelhafte Sekretion von Adrenalin bei Patientinnen mit Anorexia nervosa verursacht werden, welche eine verminderte Reaktionsfähigkeit auf metabolische sowie emotionale Veränderungen bewirkt. So kann dadurch bei bereits vorliegenden prädisponierenden Faktoren durch ein auslösendes kritisches Lebensereignis die Entstehung einer Anorexia nervosa begünstigt werden.

Leider ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Katecholamine im Blut und der Temperatur ( $r = -0.016$ ;  $p > 0.05$ ) oder zwischen dem tonischen Hautleitniveau und der AdrenalinKonzentration ( $r = 0.373$ ;  $p > 0.05$ ) nachweisen. Auch

mit den anderen in unserer Studie gemessenen autonomen Parametern konnte in der bivariaten Korrelationsanalyse keine Assoziation festgestellt werden.

## 5.6 Korrelationen

### 5.6.1 Hautleitfähigkeit und Expirationsdauer

Es fand sich eine positive Korrelation zwischen der Dauer der Expiration und der sympathisch gesteuerten Hautleitfähigkeit (Abb. 18). Je länger die Expiration dauert, desto höher die Leitfähigkeit und damit der Sympathotonus. Dies spricht, wie die in Kapitel 5.6 beschriebenen Veränderungen während des Atemmanövers, bei denen es unter der vagalen Stimulation teilweise zur Steigerung der Herzfrequenz kommt, für eine sympathische Gegenregulation (siehe Kap. 5.6).

Modelle der vegetativen Interaktion im „autonomic space“

		Parasympathische Reaktion		
		Anstieg	Keine Veränderung	Verminderung
Sympathische Reaktion	Anstieg	Koaktivierung	Ungekoppelte sympathische Aktivierung	Reziproke sympathische Aktivierung
	Keine Veränderung	Ungekoppelte parasympathische Aktivierung	Baseline	Ungekoppelte parasympathische Reduktion
	Verminderung	Reziproke parasympathische Aktivierung	Ungekoppelte sympathische Reduktion	Koinhibition

**Abbildung 30:** Modelle der vegetativen Interaktion im „autonomic space“ modifiziert aus (Hugdahl 1996), vagale und sympathische Modi können synchron oder asynchron aktiv sein.

Dieses Phänomen der synchronen Steigerung der Level von Sympathotonus und Vagotonus belegt zudem das Modell des „autonomic space“ (siehe Kap. 1.3.2), welches besagt, dass im Gegensatz zu früheren Ansichten Parasympathikus und Sympathikus nicht immer gegenläufig agieren, sondern auch im Sinne einer „Co-activation“ gleichförmig erhöht sein können (Abb. 30) (Hugdahl 1996).

### **5.6.2 Alter und Herzratenvariabilität**

Das mittlere Alter der an unserer Studie teilnehmenden Patientinnen lag bei etwa 27 Jahren ( $26.58 \pm 8.63$ ). In der bivariaten Korrelation konnte gezeigt werden, dass das Patientenalter und die HR\_LFHF, welches den Quotienten aus der der sympathisch und parasympathisch dominierten Frequenzdomäne der HRV darstellten, korrelierten (Abb. 19). Dies bedeutet, dass je älter die Patientinnen sind, desto höher ist die sympathische und desto niedriger die parasympathische Aktivität.

Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bereits in anderen Studien nachgewiesen, in denen eine abnehmende vagale Aktivität mit zunehmendem Alter der Patientinnen festgestellt wurde (Mazurak et al. 2011).

Wenn man von einem ähnlichen Manifestationszeitpunkt ausgeht so korreliert dieser Zusammenhang auch mit der klinischen Studie von Nakai. Diese kam zu dem Ergebnis, dass die oben genannten Veränderungen, also eine abnehmende vagale und eine zunehmende sympathische Aktivität, proportional zur Krankheitsdauer auftreten (Nakai et al. 2015).

### **5.6.3 BMI und Herzratenvariabilität**

Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem BMI und der HR\_LFHF (Abb. 20). Je niedriger also das Gewicht der Patientinnen, desto höher die sympathische Aktivität.

Dieses Resultat stimmt mit einigen früheren Studien überein, welche zu dem Ergebnis kamen, dass eine Verringerung des Körperfettanteils eine Erhöhung der sympathischen Aktivität sowie eine Verringerung des Vagotonus zur Folge haben (Peterson et al. 1988, Petretta et al. 1997).

In einer klinischen Studie stieg nach kurzfristigem Refeeding bei Patientinnen mit Anorexia nervosa die mittlere Herzrate von 54.9 auf 69.4 bpm bei unverändertem BMI. Es fanden sich Erhöhungen der sympathischen Aktivität (LF / HF; nicht signifikant), IGF-1, fT3 und Norepinephrin und ein Rückgang der vagalen Aktivität (HF) kurz nach der Nachfütterung bei Anorexia-nervosa-Patientinnen. Dies liegt unter anderem an einer Erhöhung des Insulinspiegels durch das Refeeding, welches einen autonomen Shift in Richtung Sympathikus bewirkt (Yoshida et al. 2006).

#### **5.6.4 Psychometrie und Komorbiditäten**

In der Patientengruppe waren die Werte im BDI-Fragebogen, ein Inventar zur Einordnung des Schweregrades der depressiven Symptomatik, bedeutend höher als in der Kontrollgruppe (22.9 bei den Patientinnen im Vgl. zu 3.8 bei den Kontrollpersonen). Der höhere Wert korreliert mit der Diagnose Depression, sodass dadurch bestätigt werden kann, dass bei Patientinnen mit Anorexia nervosa häufig eine Depression als Komorbidität vorliegt. Der hohe Durchschnittswert von über 20 Punkten belegt, dass die depressive Symptomatik bei den Patientinnen meist stark ausgeprägt ist (Barkmann et al. 2010). Ähnliche Zusammenhänge sind auch der Tabelle 4 zu entnehmen, aus der hervorgeht, dass bei 17 der 24 Anorexia-nervosa-Patientinnen laut Fragebogen eine Komorbidität vorlag und bei allen komorbiden Patientinnen mindestens eine der zusätzlich zur Anorexia nervosa vorliegenden Erkrankungen psychisch war. In ca. 37,5 % (neun von 24 Patientinnen) lag eine depressive Symptomatik vor, zu welcher wir von der Major Depression (MD) bis zu leichten reaktiven depressiven Störungen alles zählten. Dies entspricht weitestgehend vorherigen Studien, in denen die Prävalenz für die MD und andere depressive Störungen unter Anorexia-nervosa-Patientinnen zwischen 35 und 50 % lag (Tracey D. Wade et al. 2000, Bühren et al. 2014).

Bei der Auswertung des EDI-2-Fragebogens, ein Selbsteinschätzungsfragebogen, welcher die psychopathologischen Merkmale der essgestörten Patientinnen erfassen soll, ist die differenzierte Auswertung der einzelnen Skalen von höherer Bedeutung als der Vergleich des Gesamtwerts zwischen Patientinnen und Kontrollen. Dabei sind die Perzentilen für die beiden Gruppen zu berücksichtigen, wobei hier unterschiedliche Normwerte für die Kontrollen und die Anorexie-Patientinnen bestehen. Da verschiedene Normwerte für den restriktiven und bulimischen Subtyp der Anorexia nervosa vorliegen, ist die Aussagekraft eingeschränkt. Bei unserer Studie wurde nicht zwischen den beiden Subtypen differenziert. Es ist aber festzuhalten, dass bei den Patientinnen besonders hohe Werte in der Skala der interozeptiven Wahrnehmung vorliegen, was bedeutet, dass in unserem Patientenkollektiv die Einschätzung von körperlichen Zuständen und Bedürfnissen wie Hunger oder Unzufriedenheit besonders stark eingeschränkt ist.

Eine Erhöhung der Werte im EDI-2-Inventar und der BDI-Werte scheinen miteinander einherzugehen (Abb. 21). Je stärker also die Psychopathologie der Essstörung bei den



Anorexia-nervosa-Patientinnen ausgeprägt ist, desto schwerer die depressive Symptomatik bei den Patientinnen.

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass depressive Symptome die Genesung der Anorexia nervosa beeinflussen können. Zum Beispiel fanden Marcoulides und Waller (2012) heraus, dass vermehrte depressive Symptome zu Beginn der Studie mit weniger erfolgreicher Gewichtsnormalisierung während einer ambulanten kognitiven Verhaltenstherapie für Anorexia nervosa verbunden sind (Marcoulides und Waller 2012). Zudem sind depressive Symptome bei Magersüchtigen mit einem erhöhten Risiko für suizidale Gedanken assoziiert (Wildes et al. 2007). Eine Längsschnittstudie ergab, dass depressive Symptome nach der Behandlung von Anorexia-nervosa-Patientinnen zu schlechteren Behandlungsergebnissen führen (Herpertz-Dahlmann et al. 2001). Depressive Symptome scheinen also sehr verbreitet unter Magersüchtigen und mit einem schlechten Outcome verbunden zu sein.

Im Fragebogen gaben sieben der Patientinnen Angststörungen an. Dies entspricht einem Prozentsatz von ca. 29,2 %. Dieser ist etwas niedriger als in früheren Studien, in denen die Prävalenz von Angsterkrankungen bei Anorexie-Patientinnen zwar stark divergierte, aber immer zwischen 35 und 70 % lag (Herpertz et al. 2015). Weiterhin lag in unserer Studienpopulation sowie in früheren Studien vermehrt ein Gebrauch schädlicher Substanzen vor (37,5 %, neun von 24 Patientinnen), meistens lag hierbei ein pathologisches Rauchverhalten vor (29 %), wobei 85,7 % der Raucherinnen über zehn Zigaretten täglich konsumierten. 12,5 % der Patientinnen wiesen einen schädlichen Alkoholkonsum auf. Bei einer Patientin lag eine Zwangserkrankung vor (4,2 %), was etwa der Häufigkeit in früheren Studien ähnelt (3,4 %) (Bühren et al. 2014).

### **5.7 Veränderungen unter dem Atemmanöver**

Während eines ca. zweiminütigen langsamen Atemmanövers, also einer vagalen respiratorischen Stimulation, kam es zu signifikanten Veränderungen einiger vagalen Parameter, die in der Patienten- und Kontrollgruppe jeweils unterschiedlich waren. Auffällig war, dass die Herzfrequenz sich während des Atemmanövers bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen signifikant zu höheren Werten und bei den Kontrollen nicht signifikant zu niedrigeren Werten hin veränderte (Abb. 22 und 23). Eine vagale Stimulation bewirkt also bei den Patientinnen, bei denen in Ruhe der Vagotonus erhöht ist, eine Aktivierung des sympathischen bzw. Hemmung des parasympathischen

Nervensystems. Andere parasympathischen Parameter, wie die sdNN, die RMSSD und die BRSb, veränderten sich bei den Patientinnen zwar durch die vagale Stimulation in Richtung Parasympathikus, allerdings nicht so deutlich wie in der Kontrollgruppe (Abb. 24 bis 29).

Es scheint also, dass bei den Anorexia-nervosa-Patientinnen die parasympathische Modulation andere Auswirkungen auf die vegetative Aktivität hat, als bei Normalgewichtigen. Dies könnte daran liegen, dass durch den erhöhten Vagotonus die Werte sich auch unter vagaler Stimulation nicht noch weiter in Richtung Parasympathikus verändern, da eine weitere Erniedrigung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks lebensbedrohlich wäre. Somit kommt es sogar zur Steigerung der Herzrate, um ein Überleben zu sichern und eine adäquate Versorgung des Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten.

Ein möglicher Mechanismus dieser Gegenregulation wäre mit der Reflextachykardie nach Nifedipin-Einnahme zu vergleichen. Hier kommt es nach der Gabe von Nifedipin, welches eigentlich negativ inotrop wirkt, zu einem reflektorischen Herzfrequenzanstieg (Frölich und Kirch 2013). Dies ist zum einen Baroreflex-vermittelt, zum anderen kommt es hierbei durch Verminderung der  $\alpha_2$ -vermittelten, die Noradrenalin ausschüttung hemmenden, Wirkung, zur vermehrten  $\beta_1$ -vermittelten Noradrenalinwirkung (Graefe et al. 2016). Ähnlich könnte es bei dem vagalen Atemmanöver bei den Patientinnen vor sich gehen, hier könnte durch die verminderte Noradrenalin ausschüttung eine Senkung der  $\alpha_2$ -vermittelten bei Förderung der  $\beta_1$ -vermittelten Wirkung auftreten, wodurch es zu einer paradoxen Herzfrequenzsteigerung kommt.

### **5.8 Vergleich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen**

Der wissenschaftliche Diskurs beschäftigt sich momentan stark mit der Untersuchung vegetativer Veränderungen bei verschiedenen Krankheitsbildern. Eine Divergenz bezüglich vegetativer Parameter bei Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurde nicht nur bei der Anorexia nervosa, sondern auch bei einigen anderen psychiatrischen Erkrankungen nachgewiesen. Bei der Schizophrenie beispielsweise liegt eine deutliche Störung der Balance des autonomen Nervensystems vor, welche in einer Dysfunktion des Herz-Kreislauf-Systems mit Einschränkung der HRV und vermehrten Herz-Rhythmus-Störungen resultieren. Hierdurch ist das Mortalitätsrisiko stark erhöht. Im Gegensatz zur Anorexia nervosa liegt dabei wahrscheinlich eine entgegengesetzte Veränderung der sympathovagalen

Balance im Sinne einer reduzierten parasympathischen Modulation bei sympathischer Aktivitätssteigerung vor (Bär 2015, Bär et al. 2005).

Auch bei der Depression liegen Veränderungen des vegetativen Gleichgewichts vor, wobei diese oft unspezifisch sind. In einer klinischen Studie an 75 Patientinnen und ebenso vielen gematchten Kontrollpersonen fand man unter Patientinnen mit einer Major Depression eine sympathische Dominanz bei verringerter vagaler Modulation (Koschke et al. 2009). Andere Studien zeigen ebenfalls eine Veränderung der sympathovagalen Balance bei depressiven Patienten, allerdings nicht klar in Richtung des Sympathikus oder Parasympathikus (Schumann et al. 2017).

Während des Alkoholentzugssyndroms liegen ebenfalls autonome Alterationen vor, es kommt oftmals zu einer Reduktion des Vagotonus (Bär et al. 2006a, Bär et al. 2008). Allerdings eignen sich hier zur Detektion der autonomen Dysregulation die üblichen Parameter wie die HRV oder die Hautleitfähigkeit weniger, was an deren Beeinflussung durch alkoholinduzierte Metabolite sowie an alkoholbedingter Schädigung neuronaler Strukturen liegen könnte (Bär et al. 2006b).

### 5.9 Limitationen

Obwohl wir Studienteilnehmerinnen mit Medikamenten, welche nachgewiesenen Einfluss auf das autonome Nervensystem haben, nicht in die Auswertung einbezogen haben, ist eine Beeinflussung der sympathovagalen Balance durch die Medikamenteneinnahme nicht definitiv auszuschließen. Beispielsweise gibt es Hinweise auf Veränderung der HRV, insbesondere der sdNN als Zeitdomäne, unter Fluoxetineinnahme, welche bei einer untersuchten Patientin vorlag (Khaykin et al. 1998). Auch die Quetiapineinnahme, welche bei einer Patientin zu nennen ist, kann durch Verringerung der sympathischen Aktivität zur Veränderung des autonomen Gleichgewichts führen (Monda et al. 2006).

Ein großes Problem bei der Rekrutierung war die häufig als Komorbidität vorliegende Depression. Es ist nachgewiesen, dass bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung das autonome Nervensystem verändert ist (Schumann et al. 2017). Aufgrund der starken Assoziation zwischen der Anorexia nervosa und der Depression, konnten wir eine depressive Störung in der Vergangenheit oder das Vorhandensein einer leichten depressiven Episode nicht als Ausschlusskriterium festlegen. Wir haben jedoch Patientinnen von der Auswertung ausgeschlossen, bei welchen eine schwere depressive Episode zum Zeitpunkt der Untersuchung vorlag.

Zudem war der Messzeitraum auf ca. 15 bis 20 Minuten begrenzt. Die vorliegenden Daten können also nur Aussagen über diesen relativ kurzen Zeitraum liefern. Somit bleiben zirkadiane Einflüsse nicht berücksichtigt, diese müssten in Langzeitmessungen evaluiert werden. Auch durch die verschiedenen Messzeitpunkte, die zwar alle zwischen 9 und 17 Uhr lagen, aber nicht enger eingegrenzt waren, sind Einflüsse durch tageszeitliche Schwankungen der Aktivität des ANS nicht auszuschließen. Auch die im Vergleich zum Alltag der Patientinnen und Kontrollen veränderte Umgebung in den Laborräumen trägt dazu bei, dass die autonomen Parameter durch die Nervosität verändert sein können. In einer portablen Langzeitmessungen wären diese störenden Einflüsse zu minimieren.

Bei einigen Ergebnissen, wie beispielsweise dem Grad der Psychopathologie und dem Vorliegen von Komorbiditäten, welche mittels Fragebögen erfasst wurden, ist eine Verfälschung durch Tendenz zur sozialen Erwünschtheit nicht auszuschließen.

Bei der Auswertung der Katecholaminkonzentration und dem Atemmanöver ist zu berücksichtigen, dass sie sich lediglich auf eine relativ kleine Studienpopulation von elf Patientinnen und zwölf Kontrollpersonen bezieht. Dass die Werte bereits bei dieser sehr kleinen Stichprobengröße signifikant verändert sind, spricht für gravierende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, allerdings müssen diese in einer größeren Stichprobe untersucht werden, um ausreichende Evidenz zu erlangen.

### **5.10 Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurden einige weitere Parameter erhoben, welche allerdings nicht ausgewertet wurden. Mittels einer PPG (Photoplethysmograph) wurde die Pulsrate und mittels LDF (Laser Doppler Flowmetry) die Gewebepерfusion untersucht. Diese Parameter könnte man in einer folgenden Studie mit in die Auswertung einbeziehen und in mit den anderen Parametern in Bezug setzen.

Des Weiteren haben wir bei der Auswertung die unterschiedlichen Subtypen der Anorexia nervosa nicht differenziert. In einer größeren Stichprobe wäre eine Unterscheidung sinnvoll, da es bezüglich der somatischen Befunde und damit möglicherweise auch im Hinblick auf die autonome Aktivität Unterschiede zwischen dem restriktiven und dem Binge-/Purging-Subtyp gibt (Calloway et al. 1983, Eddy et al. 2015, Singhal et al. 2014).

Da die Anorexia nervosa als die psychiatrische Erkrankung mit der höchsten Mortalität gilt (Casiero und Frishman 2006) und die hohe Letalität mitunter auf Herz-Kreislauf-

Veränderungen, welche durch das vegetative Nervensystem kontrolliert werden, zurückzuführen sind (Zipfel et al. 2000), sollten die Veränderungen im autonomen System ernst genommen werden und in die medizinische Behandlung einbezogen werden. Essentiell ist beispielsweise die Überwachung des kardialen Zustandes, da Herzrhythmusstörungen einen bedeutenden Risikofaktor für die erhöhte Sterblichkeit darstellen (Casiero und Frishman 2006). In einer aktuellen Studie wurde festgestellt, dass zur Überwachung der kardialen Parameter portable Geräte zum Monitoring sehr nützlich waren, um die Veränderungen der kardialen Parameter zu beobachten und bei gefährlicher Entgleisung einen Alarm auszusenden (Billeci et al. 2015). Solche Monitoringsysteme könnten sehr sinnvoll sein, sind aber an größeren Patientenpopulationen im Hinblick auf die Effektivität in ihrer Detektionsfähigkeit und die dadurch bedingte Senkung der Letalität zu prüfen.

Im Hinblick auf die medikamentöse Therapie ist besondere Vorsicht geboten bei Substanzen, welche Einfluss auf das autonome Nervensystem haben, wie beispielsweise bei der Behandlung der oftmals als Komorbidität vorliegenden Depression mit Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI und SNRI) oder Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer). Diese führen kurzfristig zu einer Hemmung der Wiederaufnahme von Monaminen wie Noradrenalin, wodurch die ohnehin schon erhöhte Noradrenalinkonzentration gesteigert wird und die Dysregulation, welche erhöhte Angstlevel und eine Störung der Neuroplastizität zur Folge hat, zunimmt (Karow und Lang-Roth 2013, Goldstein 2001).

Auch die in einigen aktuellen Studien nachgewiesene positive Wirkung von Neuroleptika auf die Symptomatik der Anorexie-Patientinnen könnte durch die Noradrenalin reduzierende Wirkung erklärt werden, welche dem zentralen Überangebot an Noradrenalin gegensteuert und eine Reduktion des Angstlevels und der Körperschemastörung zur Folge hat.

Gemäß den Erkenntnissen aus dieser sowie aus vorherigen Studien könnte eine antipsychotische Medikation sowie die Einnahme von Trizyklischen Antidepressiva (TZAs) durch die anticholinergen Nebenwirkungen zu einer Reduktion der Bradykardie und der Hypotension beitragen. Somit könnte das Risiko für bedrohliche Herzrhythmusstörungen minimiert werden. Falls bei der Anorexia nervosa also eine antidepressive oder antipsychotische Medikation von Nöten ist, so sind möglicherweise TZA und Neuroleptika Mittel der Wahl.

## 6 Schlussfolgerungen

Bezüglich des autonomen Nervensystems bei Anorexia nervosa gibt es in der medizinischen Forschung verschiedene wissenschaftliche Meinungen. Die vorliegende Studie bestätigt die meisten vorherigen Untersuchungen, welche bereits eine Veränderung des vegetativen Zustandes bei Patientinnen mit Anorexia nervosa konstatierten (Mazurak et al. 2011).

In unserer Arbeit konnten wir auf eine Erhöhung der vagalen Aktivität durch die Verminderung der Herzfrequenz, der Steigerung der Herzfrequenzvariabilität und Verlängerung der Expirationszeit schließen. Die Erniedrigung des tonischen Hautleitniveaus gab Hinweise auf eine Verminderung der peripheren sympathischen Antwort. Die Erniedrigung der Hauttemperatur bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa scheint also nicht durch einen erhöhten Sympathotonus erklärbar. Möglicherweise kann sie durch eine Veränderung in den Raphe-Pallidus-Neuronen im Hirnstamm verursacht sein, die die kutane Vasokonstriktion steuern.

Die Katecholaminwerte waren bei den Patientinnen im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant verändert, es zeigte sich eine Erhöhung von Noradrenalin bei Reduktion von Adrenalin im peripheren Blut. Dies belegte die Noradrenalin-Dysregulation-Hypothese, welche besagt, dass ein Überangebot von Noradrenalin mitverantwortlich für die Genese der Anorexie ist. Zudem stellt die Veränderung der Konzentration an Adrenalin und Noradrenalin einen Erklärungsansatz für die veränderten Vitalparameter der Anorexie-Patientinnen, wie die Erniedrigung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, dar.

Es zeigte sich weiterhin, dass je älter die Patientinnen und je niedriger ihr BMI war, desto höher war der Quotient aus sympathischem und parasympathischem Wert der Frequenzdomäne der HRV. Dies ist Ausdruck einer Erhöhung des Sympathotonus und Erniedrigung des Vagotonus bei steigendem Alter und niedrigerem Gewicht und steht im Einklang mit den Resultaten vorheriger Studien.

Die Steigerung der Hautleitfähigkeit bei Verlängerung der Expiration bei den Patientinnen ist, genauso wie die Steigerung der Herzrate unter dem vagalen Atemmanöver, im Sinne einer sympathischen Gegensteuerung bei parasympathischer Aktivierung zu verstehen. Grund hierfür könnte eine reflexartige Gegenregulation von lebensbedrohlichen Bradykardien bei ohnehin schon erniedrigter Herzfrequenz durch kompensatorische Steigerung des Sympathotonus sein.

Auch der verminderten Steigerung der sdNN, der Baroreflexsensitivität und der RMSSD im Vergleich zu den Kontrollpersonen unter der vagalen Stimulation könnte eine Reduktion der vagalen Stimulierbarkeit durch den ohnehin schon in Ruhe stark erhöhten Vagotonus zugrunde liegen.

Die starke Korrelation der BDI- und EDI-Werte im Fragebogen sowie die starke Assoziation zu depressiven Erkrankungen, welche wir in gesonderten Fragebögen geprüft haben, stimmen mit den bisherigen Studien überein.

Die Anorexia nervosa ist also gekennzeichnet durch eine Veränderung des sympathovagalen Gleichgewichts im Sinne einer vagalen Aktivitätssteigerung bei Reduktion der peripheren sympathischen Antwort. Die vagale Stimulierbarkeit ist eingeschränkt und sogar teilweise durch kompensatorische Steigerung des sympathischen Levels aufgehoben. Da diese vegetativen Veränderungen gefährlich sein und zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen können, gilt es bei der Behandlung der Magersucht besonderes Augenmerk auf das kardiale Monitoring zu legen und bei Bedarf frühzeitig zu intervenieren.

## 7 Literaturverzeichnis

- Achamrah N, Coëffier M, Déchelotte P. 2016. Physical activity in patients with anorexia nervosa. *Nutrition Reviews*, 74 (5):301-311.
- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. 1993. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*, 88 (1):180-185.
- Allaway HC, Southmayd EA, De Souza MJ. 2016. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 25 (2):91-119.
- Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. 2011. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*, 68 (7):724-731.
- Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR. 1998. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*, 155 (4):548-551.
- Bär K-J. 2015. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives – A Small Review. *Frontiers in Neurology*, 6:139.
- Bär K-J, Boettger MK, Boettger S, Grotelüschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006a. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 85 (1):66-74.
- Bär KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 39 (5):519-527.
- Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A. 2007. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 118 (9):2009-2015.
- Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Neubauer R, Jochum T, Voss A, Yeragani VK. 2008. Reduced cardio-respiratory coupling in acute alcohol withdrawal. *Drug Alcohol Depend*, 98 (3):210-217.
- Bär KJ, Boettger MK, Neubauer R, Grotelüschen M, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006b. Heart rate variability and sympathetic skin response in male patients suffering from acute alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*, 30 (9):1592-1598.



- Barbarich NC, McConaha CW, Gaskill J, La Via M, Frank GK, Achenbach S, Plotnicov KH, Kaye WH. 2004. An open trial of olanzapine in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry*, 65 (11):1480-1482.
- Barkmann C, Schulte-Markwort M, Brähler E. 2010. *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter*. Hogrefe Verlag.
- Beck AT, Steer RA, Carbin MG. 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8 (1):77-100.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
- Behrends JC. 2010. *Physiologie: 93 Tabellen*. Thieme.
- Bell L. 2003. What can we learn from consumer studies and qualitative research in the treatment of eating disorders? *Eat Weight Disord*, 8 (3):181-187.
- Bemporad JR. 1996. Self-starvation through the ages: Reflections on the pre-history of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 19 (3):217-237.
- Berends T, van Meijel B, Nugteren W, Deen M, Danner UN, Hoek HW, van Elburg AA. 2016. Rate, timing and predictors of relapse in patients with anorexia nervosa following a relapse prevention program: a cohort study. *BMC Psychiatry*, 16 (1):316.
- Bernardoni F, King JA, Geisler D, Stein E, Jaite C, Nätsch D, Tam FI, Boehm I, Seidel M, Roessner V, Ehrlich S. 2016. Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *NeuroImage*, 130:214-222.
- Bernardoni F, Geisler D, King JA, Javadi AH, Ritschel F, Murr J, Reiter AMF, Rossner V, Smolka MN, Kiebel S, Ehrlich S. 2018. Altered Medial Frontal Feedback Learning Signals in Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry*, 83 (3):235-243.
- Berntson GG, Lozano DL, Chen YJ. 2005. Filter properties of root mean square successive difference (RMSSD) for heart rate. *Psychophysiology*, 42 (2):246-252.
- Billeci L, Tartarisco G, Brunori E, Crifaci G, Scardigli S, Balocchi R, Pioggia G, Maestro S, Morales MA. 2015. The role of wearable sensors and wireless technologies for the assessment of heart rate variability in anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 20 (1):23-31.

- Boehm I, King JA, Bernardoni F, Geisler D, Seidel M, Ritschel F, Goschke T, Haynes JD, Roessner V, Ehrlich S. 2017. Subliminal and supraliminal processing of reward-related stimuli in anorexia nervosa. *Psychol Med*:1-11.
- Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. 2011. *Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie*. Thieme.
- Bortz J, Döring N. 2013. *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer Berlin Heidelberg.
- Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA, Campbell IC, Adan RA. 2011. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry*, 12 (6):444-454.
- Brauer F. 2006. *Autonome Dysregulation bei Patienten mit Angst- und somatoformen Störungen: Effekte eines aeroben Ausdauertrainings*. Diplom.de.
- Bruch H. 1973. *Eating Disorders; Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within*. Basic Books.
- Bühren K, Schwarte R, Fluck F, Timmesfeld N, Krei M, Egberts K, Pfeiffer E, Fleischhaker C, Wewetzer C, Herpertz-Dahlmann B. 2014. Comorbid psychiatric disorders in female adolescents with first-onset anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 22 (1):39-44.
- Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD, Kendler KS. 2000. Twin studies of eating disorders: A review. *International Journal of Eating Disorders*, 27 (1):1-20.
- Burke L. 2008. *Dietary Carbohydrates*.
- Calloway P, Fonagy P, Wakeling A. 1983. Autonomic arousal in eating disorders: further evidence for the clinical subdivision of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*, 142:38-42.
- Carl-Albrecht Haensch, Wolfgang Jost. 2009. *Das autonome Nervensystem: Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder*. Kohlhammer Verlag. 107-115
- Casiero D, Frishman WH. 2006. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev*, 14 (5):227-231.
- Cassano GB, Miniati M, Pini S, Rotondo A, Banti S, Borri C, Camilleri V, Mauri M. 2003. Six-month open trial of haloperidol as an adjunctive treatment for anorexia nervosa: a preliminary report. *Int J Eat Disord*, 33 (2):172-177.
- Cassin SE, von Ranson KM. 2005. Personality and eating disorders: a decade in review. *Clin Psychol Rev*, 25 (7):895-916.

- Chen J, Kang Q, Jiang W, Fan J, Zhang M, Yu S, Zhang C. 2015. The 5-HTTLPR Confers Susceptibility to Anorexia Nervosa in Han Chinese: Evidence from a Case-Control and Family-Based Study. *PLoS ONE*, 10 (3):e0119378.
- Chudecka M, Lubkowska A. 2016. Thermal Imaging of Body Surface Temperature Distribution in Women with Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 24 (1):57-61.
- Clasing D, Herpertz-Dahlmann B, Marx K. 1997. Die essgestörte Athletin. *Dtsch Arztebl International*, 94 (30):1998-.
- Crisp AH, Palmer RL, Kalucy RS. 1976. How common is anorexia nervosa? A prevalence study. *Br J Psychiatry*, 128:549-554.
- Crisp AH, Hsu LKG, Harding B, Hartshorn J. 1980. Clinical features of anorexia nervosa: A study of a consecutive series of 102 female patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 24 (3):179-191.
- Currin L, Schmidt U, Treasure J, Jick H. 2005. Time trends in eating disorder incidence. *The British Journal of Psychiatry*, 186 (2):132-135.
- Cygankiewicz I, Zareba W. 2013. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*, 117:379-393.
- Dare C, Eisler I, Russell G, Treasure J, Dodge L. 2001. Psychological therapies for adults with anorexia nervosa: randomised controlled trial of out-patient treatments. *Br J Psychiatry*, 178:216-221.
- Davies H, Schmidt U, Tchanturia K. 2013. Emotional facial expression in women recovered from anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*, 13:291-291.
- De Filippo E, Marra M, Alfinito F, Di Guglielmo ML, Majorano P, Cerciello G, De Caprio C, Contaldo F, Pasanisi F. 2016. Hematological complications in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*, 70 (11):1305-1308.
- Debra L. Franko, Aparna Keshaviah, Kamryn T. Eddy, Meera Krishna, Martha C. Davis, Pamela K. Keel, David B. Herzog. 2013. A Longitudinal Investigation of Mortality in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 170 (8):917-925.
- Di Cola G, Jacoangeli F, Jacoangeli F, Lombardo M, Iellamo F. 2014. Cardiovascular disorders in anorexia nervosa and potential therapeutic targets. *Intern Emerg Med*, 9 (7):717-721.

- Eberenz KP, Gleaves DH. 1994. An examination of the internal consistency and factor structure of the eating disorder inventory-2 in a clinical sample. *International Journal of Eating Disorders*, 16 (4):371-379.
- Eckberg DL. 2003. The human respiratory gate. *The Journal of Physiology*, 548 (Pt 2):339-352.
- Eddy KT, Lawson EA, Meade C, Meenaghan E, Horton SE, Misra M, Klibanski A, Miller KK. 2015. Appetite regulatory hormones in women with anorexia nervosa: binge-eating/purging versus restricting type. *J Clin Psychiatry*, 76 (1):19-24.
- Emetz B. 1998. Anorexia nervosa: Erscheinungsformen und Ursachen unter besonderer Berücksichtigung unterschiedlicher Behandlungsmöglichkeiten. *Diplom.de*.
- Evans J, Grange DL. 1995. Body size and parenting in eating disorders: A comparative study of the attitudes of mothers towards their children. *International Journal of Eating Disorders*, 18 (1):39-48.
- Fassino S, Piero A, Gramaglia C, Abbate-Daga G. 2004. Clinical, psychopathological and personality correlates of interoceptive awareness in anorexia nervosa, bulimia nervosa and obesity. *Psychopathology*, 37 (4):168-174.
- Fassino S, Leombruni P, Daga G, Brustolin A, Migliaretti G, Cavallo F, Rovera G. 2002. Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 (5):453-459.
- Föcker M, Bühren K, Timmesfeld N, Dempfle A, Knoll S, Schwarte R, Egberts KM, Pfeiffer E, Fleischhaker C, Wewetzer C, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B. 2015. The relationship between premorbid body weight and weight at referral, at discharge and at 1-year follow-up in anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 24 (5):537-544.
- Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, Valentina F, Sara C, Chiara F, Riccardo M, Francesco F. 2012. Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012:219080.
- Friederich H-C. 2008. Medizinische Komplikationen bei Anorexia nervosa und Bulimia nervosa. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S, Hrsg. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 152-157.
- Frölich JC, Kirch W. 2013. *Praktische Arzneitherapie*. Springer Berlin Heidelberg.

- Galetta F, Franzoni F, Prattichizzo F, Rolla M, Santoro G, Pentimone F. 2003. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health*, 32 (6):416-421.
- Garber AK. 2017. A few steps closer to answering the unanswered questions about higher calorie refeeding. *Journal of Eating Disorders*, 5 (1):8.
- Garfinkel PE, Moldofsky H, Garner DM, Stancer HC, Coscina DV. 1978. Body awareness in anorexia nervosa: Disturbances in body image and satiety. *Psychosomatic Medicine*, 40 (6):487-498.
- Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. 1983. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*, 2 (2):15-34.
- Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A. 2010. Taschenlehrbuch Physiologie. Thieme.
- Geller J, Cockell SJ, Drab DL. 2001. Assessing readiness for change in the eating disorders: The psychometric properties of the readiness and motivation interview. *Psychological Assessment*, 13 (2):189-198.
- Gibbons P. 2001. The Relationship Between Eating Disorders and Socioeconomic Status: It's Not What You Think. *Nutrition Noteworthy*, 4(1).
- Goldstein DS. 2001. Adrenaline and Noradrenaline. eLS. John Wiley & Sons, Ltd.
- Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. 2016. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme.
- Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. 2002. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (6):2883-2891.
- Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. 2004. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287 (2):H728-734.
- Gwirtsman HE, Guze BH, Yager J, Gainsley B. 1990. Fluoxetine treatment of anorexia nervosa: an open clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 51 (9):378-382.
- Habermas, Tilmann. 1989. The psychiatric history of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Weight concerns and bulimic symptoms in early case reports: 259-273

- Halvorsen I, Andersen A, Heyerdahl S. 2004. Good outcome of adolescent onset anorexia nervosa after systematic treatment. Intermediate to long-term follow-up of a representative county-sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13 (5):295-306.
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C. 2012. BDI II - Becks Depressions Inventar Revision.
- Hering D, Kucharska W, Kara T, Somers VK, Parati G, Narkiewicz K. 2013. Effects of acute and long-term slow breathing exercise on muscle sympathetic nerve activity in untreated male patients with hypertension. *J Hypertens*, 31 (4):739-746.
- Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S. 2015. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Springer Berlin Heidelberg.
- Herpertz-Dahlmann B, Salbach-Andrae H. 2009. Overview of Treatment Modalities in Adolescent Anorexia Nervosa. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18 (1):131-145.
- Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Konrad K. 2011. Aetiology of anorexia nervosa: from a “psychosomatic family model” to a neuropsychiatric disorder? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261 (2):177.
- Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. 2017. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26 (9):1031-1041.
- Herpertz-Dahlmann B, Muller B, Herpertz S, Heussen N, Hebebrand J, Remschmidt H. 2001. Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa--course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *J Child Psychol Psychiatry*, 42 (5):603-612.
- Herzog, Friederich, Wild, Löwe, Zipfel. 2006. Zur Geschichte der Magersucht und der Ess-Brechsucht. *Therapeutische Umschau*, 63 (8):505-507.
- Het S, Vocks S, Wolf JM, Hammelstein P, Herpertz S, Wolf OT. 2015. Blunted neuroendocrine stress reactivity in young women with eating disorders. *J Psychosom Res*, 78 (3):260-267.
- Hirsch JA, Bishop B. 1981. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*, 241 (4):H620-629.
- Hoek HW. 2006. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 19 (4):389-394.

- Holland LA, Bodell LP, Keel PK. 2013. Psychological Factors Predict Eating Disorder Onset and Maintenance at 10-year Follow-up. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 21 (5):405-410.
- Holsboer F, Gründer G, Benkert O. 2008. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Springer Berlin Heidelberg.
- Hood J, Moore TE, Garner DM. 1982. Locus of control as a measure of ineffectiveness in anorexia nervosa. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50 (1):3-13.
- Hottenrott K. 2002. Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. *Herzfrequenzvariabilität im Sport - Prävention, Rehabilitation und Training*.
- Hugdahl K. 1996. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Current Opinion in Neurobiology*, 6 (2):252-258.
- Huppelsberg J, Walter K. 2013. *Kurzlehrbuch Physiologie*. Thieme.
- Hutter G, Ganepola S, Hofmann WK. 2009. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 42 (4):293-300.
- Ikezawa S, Corbera S, Liu J, Wexler BE. 2012. Empathy in Electrodermal Responsive and Nonresponsive Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia research*, 142 (1-3):71-76.
- Ishizawa T, Yoshiuchi K, Takimoto Y, Yamamoto Y, Akabayashi A. 2008. Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in patients with anorexia nervosa. *Psychosom Med*, 70 (6):695-700.
- Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, C Kraemer H, Stewart Agras W. 2004. Coming to Terms With Risk Factors for Eating Disorders: Application of Risk Terminology and Suggestions for a General Taxonomy.
- Jerath R, Edry JW, Barnes VA, Jerath V. 2006. Physiology of long pranayamic breathing: Neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Medical Hypotheses*, 67 (3):566-571.
- Jocelyn M Kremer MM, Mandy Ramsum. 2018. *MP Hardware Guide 3*, 33-185
- Joel Yager MD, Chair, Michael J. Devlin MD, Katherine A. Halmi MD, David B. Herzog MD, James E. Mitchell III MD, Pauline Powers MD, Kathryn J. Zerbe MD. 2006. *Treatment of patients with eating disorders*, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*, 163:11-19.

- Kappel V, Thiel A, Holzhausen M, Jaite C, Schneider N, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H. 2012. Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2). Diagnostica, 58 (3):127-144.
- Karow T, Lang-Roth R. 2013. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2014; [Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2013 ; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften ; umfassende Dosierungen ; in Farbe]. Karow.
- Kask J, Ekselius L, Brandt L, Kollia N, Ekblom A, Papadopoulos FC. 2016. Mortality in Women With Anorexia Nervosa: The Role of Comorbid Psychiatric Disorders. Psychosom Med, 78 (8):910-919.
- Katzman DK. 2005. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: A review of the literature. International Journal of Eating Disorders, 37 (S1):S52-S59.
- Kaye W. 2008. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. Physiol Behav, 94 (1):121-135.
- Kaye WH, Gwirtsman HE, Obarzanek E, George DT. 1988. Relative importance of calorie intake needed to gain weight and level of physical activity in anorexia nervosa. Am J Clin Nutr, 47 (6):989-994.
- Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C, Plotnicov KH, Weise J, Deep D. 2001. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. Biol Psychiatry, 49 (7):644-652.
- Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. 2007. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. Am J Psychiatry, 164 (8):1259-1265.
- Khaykin Y, Dorian P, Baker B, Shapiro C, Sandor P, Mironov D, Irvine J, Newman D. 1998. Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. Can J Psychiatry, 43 (2):183-186.
- Klump KL, Suisman JL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. 2009. Genetic and Environmental Influences on Disordered Eating: An Adoption Study. Journal of abnormal psychology, 118 (4):797-805.



- Kog V, Vertommen 1985. The psychosomatic family model. A critical analysis of family interaction concepts *Journal of family therapy*.
- Kollai M, Bonyhay I, Jokkel G, Szonyi L. 1994. Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa. *Eur Heart J*, 15 (8):1113-1118.
- Koschke M, Boettger MK, Macholdt C, Schulz S, Yeragani VK, Voss A, Bar KJ. 2010. Increased QT variability in patients with anorexia nervosa--an indicator for increased cardiac mortality? *Int J Eat Disord*, 43 (8):743-750.
- Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bar KJ. 2009. Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med*, 71 (8):852-860.
- Laessle RG, Fischer M, Fishter MM, Pirke KM, Krieg JC. 1992. Cortisol levels and vigilance in eating disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 17 (5):475-484.
- Lechin F, van der Dijs B, Pardey-Maldonado B, Rivera JE, Baez S, Lechin ME. 2010. Anorexia nervosa depends on adrenal sympathetic hyperactivity: opposite neuroautonomic profile of hyperinsulinism syndrome. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 3:311-317.
- Legenbauer V. 2014. *Manual der kognitiven Verhaltenstherapie bei Anorexie und Bulimie*.
- Lindblad F, Lindberg L, Hjern A. 2006. Improved survival in adolescent patients with anorexia nervosa: a comparison of two Swedish national cohorts of female inpatients. *Am J Psychiatry*, 163 (8):1433-1435.
- Lombardi F. 2002. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Cardiac Electrophysiology Review*, 6: 245–249.
- Lüderitz B. 2013. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*. Springer Berlin Heidelberg.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L. 2006. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme.
- m.b.H nEH. 2016. *Benutzerhandbuch FLIR Exx-Serie*.100-104.
- Mackersie CL, Calderon-Moultrie N. 2016. Autonomic Nervous System Reactivity During Speech Repetition Tasks: Heart Rate Variability and Skin Conductance. *Ear Hear*, 37 Suppl 1:118s-125s.
- Maïmoun L, Guillaume S, Lefebvre P, Philibert P, Bertet H, Picot M-C, Gaspari L, Paris F, Seneque M, Dupuys A-M, Courtet P, Thomas E, Mariano-Goulart D, Bringer

- J, Renard E, Sultan C. 2016. Evidence of a link between resting energy expenditure and bone remodelling, glucose homeostasis and adipokine variations in adolescent girls with anorexia nervosa. *Osteoporosis International*, 27 (1):135-146.
- Malczyk Z, Oswiecimska JM. 2017. Gastrointestinal complications and refeeding guidelines in patients with anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*, 51 (2):219-229.
- Malina A, Gaskill J, McConaha C, Frank GK, LaVia M, Scholar L, Kaye WH. 2003. Olanzapine treatment of anorexia nervosa: a retrospective study. *Int J Eat Disord*, 33 (2):234-237.
- Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM. 2005. Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 28 (5):417-419.
- Marcoulides OK, Waller G. 2012. Nonspecific predictors of weight gain in the early stages of outpatient cognitive behavioral therapy for adults with anorexia nervosa: Replication and extension. *Int J Eat Disord*, 45 (6):746-750.
- Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih P-aB, Kaye WH. 2013. Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry*, 13 (1):290.
- Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S. 2011. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature. *Eur Eat Disord Rev*, 19 (2):87-99.
- Mieczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Katulski K. 2013. Long-term consequences of anorexia nervosa. *Maturitas*, 75 (3):215-220.
- Meinrenken S. 2017. Bei Anorexie ist eine Heilung nach 10–20 Jahren häufig noch möglich. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 85 (05):249-249.
- Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. 2005. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Archives of Internal Medicine*, 165 (5):561-566.
- Misra M, Klibanski A. 2011. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 18 (6):376-382.
- Mitchell JE. 1988. Role of drug treatments for eating disorders. Edited by Paul E. Garfinkel and David M. Garner. New York: Brunner/Mazel Eating Disorders Monograph Series, 1987. 192 pp. \$19.50. *International Journal of Eating Disorders*, 7 (2):295-295.

- Monda M, Viggiano A, Viggiano A, Viggiano E, Messina G, Tafuri D, De Luca V. 2006. Quetiapine lowers sympathetic and hyperthermic reactions due to cerebral injection of orexin A. *Neuropeptides*, 40 (5):357-363.
- Montaquila JM, Trachik BJ, Bedwell JS. 2015. Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: A review. *Journal of Psychiatric Research*, 69 (Supplement C):57-66.
- Morrison SF, Nakamura K. 2011. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 16:74-104.
- Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Trimble MR, Dolan RJ. 2004. Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a “default mode” of brain function. *NeuroImage*, 22 (1):243-251.
- Nakai Y, Fujita M, Nin K, Noma S, Teramukai S. 2015. Relationship between duration of illness and cardiac autonomic nervous activity in anorexia nervosa. *Biopsychosoc Med*, 9:12.
- Nakai Y, Noma S, Fukusima M, Taniguchi A, Teramukai S. 2016. Serum Lipid Levels in Patients with Eating Disorders. *Intern Med*, 55 (14):1853-1857.
- Nandrino J-L, Berna G, Hot P, Dodin V, Latrée J, Decharles S, Sequeira H. 2012. Cognitive and physiological dissociations in response to emotional pictures in patients with anorexia. *Journal of Psychosomatic Research*, 72 (1):58-64.
- Nasser M, Katzman M, Gordon RA. 2001. *Eating Disorders and Cultures in Transition: Edited by Mervat Nasser, Melanie A. Katzman, Richard A. Gordon. Brunner-Routledge.*
- Ng GA. 2014. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia. *Exp Physiol*, 99 (2):295-299.
- Nunn K, Frampton I, Lask B. 2012. Anorexia nervosa – A noradrenergic dysregulation hypothesis. *Medical Hypotheses*, 78 (5):580-584.
- Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. 2006. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 39 (7):598-601.
- Papadopoulos FC, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L. 2009. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*, 194 (1):10-17.

- Pearce JMS. 2004. Richard Morton: Origins of Anorexia nervosa. *European Neurology*, 52 (4):191-192.
- Petermann F, Reinecker H. 2005. *Handbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. Hogrefe Verlag.
- Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. 1988. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*, 318 (17):1077-1083.
- Petretta M, Bonaduce D, Themistoclakis S, Ianniciello A, Scalfi L, Filippo ED, Contaldo F, Marciano F, Migaux ML. 1997. Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa. *Clinical Cardiology*, 20 (3):219-224.
- Pike KM, Walsh BT, Vitousek K, Wilson GT, Bauer J. 2003. Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 160 (11):2046-2049.
- Raenker S, Hibbs R, Goddard E, Naumann U, Arcelus J, Ayton A, Bamford B, Boughton N, Connan F, Goss K, Lazlo B, Morgan J, Moore K, Robertson D, Schreiber-Kounine C, Sharma S, Whitehead L, Beecham J, Schmidt U, Treasure J. 2013. Caregiving and coping in carers of people with anorexia nervosa admitted for intensive hospital care. *International Journal of Eating Disorders*, 46 (4):346-354.
- Ravaldi C, Vannacci A, Ricca V. 2003. [Cardiac complications of anorexia nervosa]. *Recenti Prog Med*, 94 (6):267-270.
- Richardson HB. 1939. Simmonds' disease and anorexia nervosa. *Archives of Internal Medicine*, 63 (1):1-28.
- Rosen E, Bakshi N, Watters A, Rosen HR, Mehler PS. 2017. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci*, 62 (11):2977-2981.
- Roze C, Doyen C, Le Heuzey MF, Armoogum P, Mouren MC, Leger J. 2007. Predictors of late menarche and adult height in children with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67 (3):462-467.
- Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. 1997. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 336 (26):1849-1854.
- Sansone RA, Levitt JL. 2002. Self-Harm Behaviors Among Those with Eating Disorders: An Overview. *Eating Disorders*, 10 (3):205-213.

- Schilder CMT, van Elburg AA, Snellen WM, Sternheim LC, Hoek HW, Danner UN. 2017. Intellectual functioning of adolescent and adult patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*, 50 (5):481-489.
- Schmidt RF, Thews G, Lang F. 2000. *Physiologie des Menschen*. Springer.
- Schneider F, Weber S. 2015. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Springer Berlin Heidelberg.
- Schumann A, Kralisch C, Bar KJ. 2015. Spectral decomposition of pupillary unrest using wavelet entropy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015:6154-6157.
- Schumann A, Andrack C, Bär K-J. 2017. Differences of sympathetic and parasympathetic modulation in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79 (Part B):324-331.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U. 2009. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe ; 118 Tabellen*. Thieme.
- Scott-Van Zeeland AA, Bloss CS, Tewhey R, Bansal V, Torkamani A, Libiger O, Duvvuri V, Wineinger N, Galvez L, Darst BF, Smith EN, Carson A, Pham P, Phillips T, Villarasa N, Tisch R, Zhang G, Levy S, Murray S, Chen W, Srinivasan S, Berenson G, Brandt H, Crawford S, Crow S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, La Via M, Mitchell JE, Strober M, Rotondo A, Treasure J, Woodside DB, Bulik CM, Keel P, Klump KL, Lilienfeld L, Plotnicov K, Topol EJ, Shih PB, Magistretti P, Bergen AW, Berrettini W, Kaye W, Schork NJ. 2014. Evidence for the role of EPHX2 gene variants in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*, 19 (6):724-732.
- Scriba PC, Müller F, Seifert O, Pforte A. 2013. *Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik*. Springer Berlin Heidelberg.
- Seitz J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B. 2017. Extend, pathomechanism and clinical consequences of brain volume changes in anorexia nervosa. *Curr Neuropsychopharmacol*.
- Selvini-Palazzoli M. 1984. Aesthetics of Change. *Family Process*, 23 (2):280-282.
- SensoMotoricInstrumentsGmbH. 2014. *iView X Manual*.
- Silbernagl S, Despopoulos A. 2007. *Taschenatlas Physiologie*. Thieme.
- Singer DH, Martin GJ, Magid N, Weiss JS, Schaad JW, Kehoe R, Zheutlin T, Fintel DJ, Hsieh AM, Lesch M. 1988. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol*, 21 Suppl:S46-55.

- Singhal V, Misra M, Klibanski A. 2014. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 21 (1):64-70.
- Slade P. 1982. Towards a functional analysis of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *British Journal of Clinical Psychology*, 21 (3):167-179.
- Smith NJ. 1980. Excessive Weight Loss and Food Aversion in Athletes Simulating Anorexia Nervosa. *Pediatrics*, 66 (1):139-142.
- Steier J, van Gestel A, Osthoff AK, Teschler H, Teschler S. 2010. *Physiotherapie bei chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen: Evidenzbasierte Praxis*. Springer Berlin Heidelberg.
- Steinhausen H-C. 2002. The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century. *American Journal of Psychiatry*, 159 (8):1284-1293.
- Stheneur C, Bergeron S, Lapeyraque A-L. 2014. Renal complications in anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 19 (4):455-460.
- Strober M, Goldenberg I. 1981. Ego boundary disturbance in juvenile anorexia nervosa. *Journal of Clinical Psychology*, 37 (2):433-438.
- Strober M, Humphrey LL. 1987. Familial contributions to the etiology and course of anorexia nervosa and bulimia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55 (5):654-659.
- Strumia R. 2005. Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol*, 6 (3):165-173.
- Sudi K, Ottl K, Payerl D, Baumgartl P, Tauschmann K, Mueller W. 2004. Anorexia athletica.
- Swayze VW, 2nd, Andersen AE, Andreasen NC, Arndt S, Sato Y, Ziebell S. 2003. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord*, 33 (1):33-44.
- Teufel M, Friederich H-C, Groß G, Schauenburg H, Herzog W, Zipfel S. 2009. Anorexia nervosa – Diagnostik und Therapie. *Psychother Psych Med*, 59 (12):454-466.
- Thiriet M. 2013. *Anatomy and Physiology of the Circulatory and Ventilatory Systems*. Springer New York.
- Toenne M, Hartmann R, Datz N, Müller-Deile K, Heger S, Franck EM, Hoecker C, Möller C, Kordonouri O. 2017. Kohortenstudie zu endokrinologischen und kardiologischen Veränderungen bei 181 Kindern und Jugendlichen mit Anorexia nervosa. *Kinder- und Jugendmedizin*, 17:397-401.

- Tracey D. Wade, Cynthia M. Bulik, Michael Neale, Kenneth S. Kendler. 2000. Anorexia Nervosa and Major Depression: Shared Genetic and Environmental Risk Factors. *American Journal of Psychiatry*, 157 (3):469-471.
- Trepel M, Dalkowski K. 2011. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier Health Sciences Germany.
- Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. 2015. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Research*, 230 (2):294-299.
- Uzunian LG, Vitale MS. 2015. Social skills: a factor of protection against eating disorders in adolescents. *Cien Saude Colet*, 20 (11):3495-3508.
- Van Wymelbeke V, Brondel L, Marcel Brun J, Rigaud D. 2004. Factors associated with the increase in resting energy expenditure during refeeding in malnourished anorexia nervosa patients. *Am J Clin Nutr*, 80 (6):1469-1477.
- Vandel P, Regina W, Bonin B, Sechter D, Bizouard P. 1999. [Abuse of tianeptine. A case report]. *Encephale*, 25 (6):672-673.
- Vandereycken W. 2003. The place of inpatient care in the treatment of anorexia nervosa: Questions to be answered. *International Journal of Eating Disorders*, 34 (4):409-422.
- von Leupoldt A, Ritz T. 2008. *Verhaltensmedizin: Psychobiologie, Psychopathologie und klinische Anwendung*. Kohlhammer.
- Voss A, Boettger MK, Schulz S, Gross K, Bar KJ. 2011. Gender-dependent impact of major depression on autonomic cardiovascular modulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 (4):1131-1138.
- Weinberg A, Klonsky ED, Hajcak G. 2009. Autonomic impairment in borderline personality disorder: a laboratory investigation. *Brain Cogn*, 71 (3):279-286.
- Wentz E, Gillberg IC, Anckarsäter H, Gillberg C, Råstam M. 2009. Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 194 (2):168-174.
- Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. 2016. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American Journal of Medicine*, 129 (1):30-37.
- Westwood H, Tchanturia K. 2017. Autism Spectrum Disorder in Anorexia Nervosa: An Updated Literature Review. *Curr Psychiatry Rep*, 19 (7):41.

- Wildes JE, Marcus MD, Gaskill JA, Ringham R. 2007. Depressive and manic-hypomanic spectrum psychopathology in patients with anorexia nervosa. *Compr Psychiatry*, 48 (5):413-418.
- Willer MG, Thuras P, Crow SJ. 2005. Implications of the changing use of hospitalization to treat anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 162 (12):2374-2376.
- Yahalom M, Spitz M, Sandler L, Heno N, Roguin N, Turgeman Y. 2013. The Significance of Bradycardia in Anorexia Nervosa. *The International Journal of Angiology : Official Publication of the International College of Angiology, Inc*, 22 (2):83-94.
- Yoshida N, Yoshiuchi K, Kumano H, Sasaki T, Kuboki T. 2006. Changes in heart rate with refeeding in anorexia nervosa: A pilot study. *Journal of Psychosomatic Research*, 61 (4):571-575.
- Zerwas S, Lund BC, Holle AV, Thornton LM, Berrettini WH, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, La Via M, Mitchell J, Rotondo A, Strober M, Woodside DB, Kaye WH, Bulik CM. 2013. Factors Associated With Recovery from Anorexia Nervosa. *Journal of psychiatric research*, 47 (7):972-979.
- Zipfel S, Löwe B, Reas DL, Deter H-C, Herzog W. 2000. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *The Lancet*, 355 (9205):721-722.
- Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. 2001. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (11):5227-5233.



## 8 Anhang

### Becks-Depressions-Inventar

Klinik für Psychiatrie der Friedrich Schiller Universität Jena

Arbeitsgruppe DEP2002

Versuchspersonennr.: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Testnr.: \_\_\_\_\_

## BDI

Beck Depressions Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

### A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

### B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

### C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich mein Leben überblicke, sehe ich nur eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

### D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge *nicht* mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

### E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

### F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

### G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

### H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

### I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

### J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

**K**

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

**L**

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

**M**

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

**N**

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

**O**

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

**P**

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

**Q**

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

**R**

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

**S**

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

☐ Ja ☐ Nein

**T**

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

**U**

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

**SUMME:** \_\_\_\_\_

## Eating-Disorder-Inventory 2 (Kurzfassung)

### EDI

Name: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### Anleitung

Dieser Fragebogen erfasst verschiedene Einstellungen, Gefühle und Verhaltensweisen. Einige Feststellungen beziehen sich auf Nahrung und Essen. Andere fragen nach Deinen Gedanken über Dich selbst. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Daher versuche bitte, vollkommen ehrlich zu antworten. Die Antworten werden vertraulich behandelt. Lies jede der folgenden Feststellungen und kreuze in der Spalte an, die am besten auf Dich zutrifft. Bitte beantworte jede Feststellung sehr sorgfältig. Vielen Dank!

		immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie
1.	Ich esse Süßigkeiten und Kohlenhydrate, ohne nervös zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Ich glaube, mein Magen ist zu groß	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	Ich wünschte, ich könnte zur Sicherheit meiner Kindheit zurückkehren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	Ich esse, wenn ich innerlich erregt bin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	Ich stopfe mich mit Nahrung voll	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	Ich wünschte, ich könnte jünger sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.	Ich denke über Diät nach	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.	Ich bekomme Angst, wenn meine Gefühle zu stark werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.	Ich glaube, meine Oberschenkel sind zu dick	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.	Ich empfinde mich als einen unfähigen Menschen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.	Nach übermäßigen Essen habe ich schreckliche Schuldgefühle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.	Mein Magen hat genau die richtige Größe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.	In meiner Familie sind nur herausragende Leistungen gut genug	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.	Die glücklichste Zeit im Leben ist die Kindheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.	Ich äußere mich offen über meine Gefühle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.	Ich habe schreckliche Angst vor Gewichtszunahme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17.	Ich traue anderen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>







## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär für die Überlassung des Themas und seine freundliche und geduldige Betreuung. Während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation, stand er mir bei Fragen und Problemen stets zur Seite. Ohne seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung wäre die Realisierung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt außerdem besonders Herrn Schumann, der mir als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe bei sämtlichen Fragen, insbesondere bei statistischen Unklarheiten, geduldig und mit Rat und Tat zur Seite stand. Zudem möchte ich mich bei Frau Dorschner bedanken, die mich in die Biopac-Messungen einlernte.

Außerdem danke ich Frau Heidrich, die mir bei der Beschaffung von archivierten Patientenakten eine große Hilfe war.

Mein besonderer Dank und Respekt gilt den Patientinnen, die sich trotz ohnehin schon starker Belastung durch ihre Krankheit dennoch zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben. Auch den zahlreichen Kontrollpersonen, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre, möchte ich herzlich für ihre Mitarbeit danken.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Stärkung und Motivierung, sowie für ihr stets offenes Ohr danken.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers